

Untersuchungen zur Reversibilität von Volumenabnahmen der grauen
Hirnsubstanz bei Patienten mit sinunasaler Riechstörung nach
Nasennebenhöhlen-Operation

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Recknagel, Paul
geboren am 01.04.1989 in Schmalkalden**

Gutachter (akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)

1. Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius

2. Dr. Christian Gaser, Jena

3. Prof. Dr. Michael Damm, Köln

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.12.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Zusammenfassung	5
3	Einleitung	7
3.1	Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems	7
3.1.1	Olfaktorisches Epithel	7
3.1.1.1	Lokalisation und Aufbau	7
3.1.1.2	Transduktion und Kodierung von Geruchsreizen	8
3.1.2	Zentrales olfaktorisches System	8
3.1.2.1	Bulbus olfactorius	9
3.1.2.2	Primärer olfaktorischer Kortex	9
3.1.2.3	Sekundärer olfaktorischer Kortex	11
3.2	Riechstörungen	13
3.2.1	Einteilung	13
3.2.2	Sinunasale Dysosmien	14
3.3	Endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie	15
3.4	Riechtestung	16
3.5	Voxelbasierte Morphometrie	17
3.6	Konzeption der Fragestellung	18
4	Ziele der Arbeit	20
5	Methodik	21
5.1	Studiendesign	21
5.2	Operationalisierung	22
5.2.1	Edinburgh Handedness Inventory	22
5.2.2	Kognitions- und Depressionstestung	22
5.2.3	Olfaktorische Testung	23
5.2.4	Magnetresonanztomographie	24
5.2.5	Statistische Analysemethoden	25
5.2.5.1	Analyse der Riechtestung	25
5.2.5.2	Analyse der Volumenänderung der grauen Substanz	25
5.3	Durchführung	27
5.4	Stichprobenbeschreibung	28

6	Ergebnisse	29
6.1	Ergebnis der Riechtestung nach Nasennebenhöhlen-Operation.....	31
6.2	Ergebnis der Auswertung mittels VBM-Methodik	37
7	Diskussion	39
7.1	Ergebnisse der Riechtestung.....	39
7.2	VBM-Methodik	44
7.3	Ergebnisse der VBM-Auswertung.....	46
7.4	Gesamtschau	48
8	Schlussfolgerung	51
9	Literaturverzeichnis.....	52
10	Anhang	58
10.1	Tabellen.....	58
10.2	Fragebögen.....	60
10.3	Lebenslauf.....	64
10.4	Danksagung.....	65
10.5	Ehrenwörtliche Erklärung.....	66

1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriores Cingulum
AD	Alzheimer Demenz
AON	Nucleus olfactorius anterior
BDI	Beck Depressions Inventar
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit / Liquor
CT	Computertomographie
EC	Entorhinaler Kortex
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
FESS	Functional endoscopic sinus surgery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
GM	Graue Substanz
IC	Insulärer Kortex
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LOT	Tractus olfactorius lateralis
MW	Mittelwert
Max	Maximum
Min	Minimum
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo Imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
NNH	Nasennebenhöhlen
Nucl.	Nucleus
OB	Bulbus olfactorius
OFC	Orbitofrontaler Kortex
ORN	Olfaktorische Rezeptorneuronen
PC	Piriformer Kortex
PET	Positronenemissionstomographie
Prec	Precuneus
SDI-Test	Schwelle-Diskrimination-Identifikations-Test/ „Sniffin‘ Sticks“
SND	Sinunasale Riechstörungen
Stabw	Standardabweichung
TuO	Tuberculum olfactorium
VBM	Voxelbasierte Morphometrie

WM	Weißer Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Zusammenfassung

Der menschliche Organismus besitzt die ausgeprägte Fähigkeit zur Anpassung seiner Organsysteme an unterschiedliche Umweltbedingungen und Anforderungen. Hierzu zählen Veränderungen an Muskeln und des kardiovaskulären Systems, aber auch Modifikationen innerhalb des zentralen Nervensystems.

Für das zentrale Riechsystem konnte ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Strukturen und der Funktion auf zwei Wegen nachgewiesen werden. Es zeigten sich Veränderungen des Riechvermögens bei zentralnervösen pathologischen Prozessen (z.B. neurodegenerativen Erkrankungen) und peripheren Pathologien (Polyposis nasi, Schädel-Hirn-Trauma). Diese gehen mit einer Volumenreduktion zentraler olfaktorischer Areale einher. Die Umkehrbarkeit einer bestehenden Volumenminderung nach Beseitigung der ursächlichen Störung konnte im Bereich des Bulbus olfactorius am Tiermodell und bei Menschen beobachtet werden.

An dieser Stelle setzt die vorliegende Studie an um zu untersuchen, ob eine durch Riechverlust bedingte Atrophie der grauen Hirnsubstanz im Bereich des zentralen Riechsystems bei Verbesserung des Riechvermögens reversibel ist.

Es wurden 40 Patienten mit sinunasaler Riechstörung an der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Jena einen Tag vor und drei Monate nach Nasennebenhöhlenoperation mittels „Sniffin“-Sticks“-Riechtest (SDI) und Magnetresonanztomografie (MRT) untersucht. Die MRT-Datensätze wurden an einem 3 Tesla-Scanner (Magnetom TrioTim system, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer 12-Kanal-Kopfspule gewonnen.

Alle Probanden waren laut Edinburgh Handedness Inventory (EHI) Rechtshänder. Eine Beeinträchtigung der Kognition und mögliche psychiatrische Erkrankungen, auf welche mittels Mini-Mental-Status-Test (MMST) und Beck-Depressions-Inventar (BDI) getestet wurde, führten zum Ausschluss aus der Studie.

Von den 40 gescreenten Probanden konnten 23 (fünf Frauen, achtzehn Männer, Durchschnittsalter 52,6 Jahre) eingeschlossen werden. Bei 15 Studienteilnehmern (vier Frauen, elf Männer) war postoperativ eine signifikante Riechverbesserung von ≥ 3 Punkten im SDI-Test mit Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationsmessung ($p \leq 0,05$) messbar. Der Abstand zwischen den MRT-Untersuchungen betrug im Mittel 98,5 Tage. Der SDI-Score

stieg postoperativ signifikant im Mittel von 17,5 auf 28,9 an ($p < 0,001$). Lediglich die MRT-Datensätze dieser Gruppe wurden zur Volumenuntersuchung verwendet.

Zur Auswertung mittels Voxelbasierter Morphometrie (VBM) kamen die Matlab-Pakete SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und VBM8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) mit voreingestellten Standardparametern für longitudinale Studien zur Anwendung. Es erfolgte eine lineare und nicht-lineare Transformation. Zur statistischen Glättung diente ein isotroper Gauß-Filter von 8 mm Halbwertsbreite (FWHM). Eine Vermeidung von Randeffekten an Gewebsübergängen wurde durch Ausschluss von Voxeln mit Wahrscheinlichkeitswerten für das Vorliegen von grauer Hirnsubstanz (GM) bzw. weißer Hirnsubstanz (WM) $< 0,1$ erreicht. Es erfolgte der Voxel-für-Voxel-Vergleich des Volumens drei Monate postoperativ gegen präoperativ mit einer Signifikanz von $p < 0.001$ und einer Clusterschwelle von 28 Voxeln.

Postoperativ zeigten sich Volumenerhöhungen der grauen Substanz am stärksten im Bereich des rechten anterioren Cingulums (ACC), sowie im Bereich des Inselcortex (IC) beidseits.

Für diese Areale wurde in vorangehenden Studien ein Volumenverlust bei Vorliegen eines kompletten oder auch teilweisen Riechverlustes nachgewiesen.

Das Vorliegen anderer (das Volumen dieser Strukturen beeinflussender) Erkrankungen wurde bei der präoperativen Testung der Probanden ausgeschlossen. Zu beachten sind jedoch die Grenzen der Auswertung bei der Bildtechnik mit der Einwirkung von unterschiedlichen Faktoren. Hierzu zählt die fehlende individuelle Aussage, da es sich um eine Gruppenanalyse handelt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse konnte die angenommene Hypothese der Reversibilität von Atrophien im Bereich zentraler Riechstrukturen bei sinunasalen Dysosmien bestätigt werden.

In zukünftigen Untersuchungen kann ein Vergleich zu Riechstörungen anderer Genese erfolgen. Auch eine Korrelation mit den in dieser Studie nicht untersuchten Volumenänderungen am Bulbus olfactorius ist möglich. Durch Untersuchungen mit größeren Studienpopulationen sollten die Ergebnisse verifiziert werden. Es stellt sich die Frage nach dem Ausmaß der Veränderungen in einem längeren Follow-up, da die Riechleistung sich im Vergleich zu den drei Monaten postoperativ wieder verschlechtern kann.

Die Ergebnisse sind ein weiterer Schritt in der Erforschung des Riechsystems und der Plastizität des zentralen Nervensystems.

3 Einleitung

3.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Das olfaktorische System unterscheidet sich in grundlegenden Merkmalen des Aufbaus und der Physiologie von den Systemen der anderen Sinnesmodalitäten (auditorisch, visuell, taktil). Die Sinnesreize werden sowohl ipsi- als auch bilateral ohne obligate Zwischenschaltung des Thalamus verarbeitet (Dade et al. 1998, Gottfried et al. 2002). Es gibt nach heutigem Forschungsstand nicht einen einzelnen identifizierbaren olfaktorischen Kortex, welcher Identifikation und Diskrimination der Geruchsreize anhand einer „Karte“ (wie z.B. des sensorischen und motorischen Homunculus) abbildet. Die Verarbeitung der an den Rezeptoren des olfaktorischen Epithels aufgenommen Sinnesreize erfolgt in vielen verschiedenen Strukturen des Gehirns mit unterschiedlichen Aufgaben und starker Vernetzung untereinander (Lundstrom et al. 2011).

Im Folgenden soll die Verarbeitung olfaktorischer Reize anhand der Stationen der peripheren und zentralen Verarbeitung nachvollzogen werden.

3.1.1 Olfaktorisches Epithel

3.1.1.1 Lokalisation und Aufbau

Die Perzeption von Geruchsreizen beginnt an der Riechschleimhaut. Beim Menschen befindet sich diese in der oberen Nasenmuschel, wo sie die Lamina cribrosa von kaudal auskleidet, an Teilen des oberen Nasenseptums und den oberen Abschnitten der mittleren Nasenmuschel (Hummel und Welge-Lüssen 2008).

Ihre Größe wird stark variiert angegeben, da sie teils schlecht vom respiratorischen Epithel unterschieden werden kann. Ihre Ausdehnung nimmt mit dem Alter und durch chronische Entzündungsprozesse ab (Kern 2000, Leopold et al. 2000).

Das olfaktorische Epithel ist mehrreihig. Die für Wahrnehmung und Weiterleitung der Geruchsreize zuständigen olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) werden von Stützzellen umgeben. Deren Funktion ist die Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts. An der Basallamina des Epithels befinden sich die Basalzellen. Sie dienen der Regeneration der neuronalen und nichtneuronalen Zellen. Die ORN sind bipolare Neurone. Sie besitzen auf der einen Seite dendritische Fortsätze mit Auftreibungen („dendritic knobs“), welche in das Cavum der Nase ragen. Auf der gegenüberliegenden Seite befinden sich die Axone, welche

zum Bulbus olfactorius (OB) ziehen. Auf den dendritic knobs befinden sich jeweils ca. 20 Zilien mit den Rezeptorproteinen für die Duftstoffe (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Jedes Neuron besitzt nur eine Rezeptorart. Dieser Rezeptor wird jedoch aufgrund der variablen chemischen Wechselwirkungen der Duftstoffe unterschiedlich stark aktiviert (Doty 2009).

Für die Funktion der Riechwahrnehmung sind auch die Zellen und Strukturen der Lamina propria unterhalb des Epithels wichtig. Hier befinden sich neben Bindegewebe und Gefäßen u.a. Bowman'sche Drüsen und olfactory ensheathing cells. Diese umgeben die markfreien Axone der ORN bis zur Lamina cribrosa (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Die Bowman'schen Drüsen ermöglichen eine Balance des Ionenmilieus und die pH-Regulation. Sie sezernieren weiterhin Proteine, welche Duftstoffe binden und diese somit für die Rezeptoren erst wahrnehmbar machen (Pelosi 2001).

3.1.1.2 Transduktion und Kodierung von Geruchsreizen

Die Rezeptoren der Riechsinneszellen sind G-Protein-gekoppelte Rezeptorproteine mit sieben Transmembrandomänen. Die Bindung eines Duftstoffmoleküls löst eine Konformationsänderung innerhalb des Proteins aus. Diese führt zur Aktivierung von second-messengern innerhalb der Zelle mit folgender Depolarisation durch den Einstrom von Calcium-Ionen.

Die Gruppen der bipolaren Sinneszellen mit jeweils einem Rezeptortyp projizieren jeweils auf ein Glomerulum im OB. Hier beginnt die zentrale Verschaltung der Geruchsreize (Hummel und Welge-Lüssen 2008).

3.1.2 Zentrales olfaktorisches System

Die Nomenklatur des olfaktorischen Kortex in primäre und sekundäre olfaktorische Areale ist in der Literatur uneinheitlich. Einige Autoren sehen den Bulbus olfactorius als das primäre Areal an, alle weiteren Strukturen als sekundären bzw. tertiären olfaktorischen Kortex. Gebräuchlich ist eine Einteilung, welche den Nucleus olfactorius anterior (AON), Tuberculum olfactorium (TuO), den piriformen (PC) und entorhinalen Kortex (EC) sowie die Amygdala zu den primären olfaktorischen Arealen zählt. Weitere an der Geruchsstoffperzeption beteiligte Areale werden den sekundären Arealen bzw. höheren Zentren zugeordnet (Doty 2009, Lundstrom et al. 2011). Diese Arbeit orientiert sich an der letztgenannten Klassifikation der Systeme.

3.1.2.1 Bulbus olfactorius

Der Bulbus olfactorius (OB) ist die erste zentrale Umschaltstation für olfaktorische Sinnesreize. Er liegt der Lamina cribrosa, durch welche die Axone der ORN ziehen, direkt auf. Sein Aufbau ist sechsschichtig (Burmeister et al. 2012). In den Glomeruli des OB treffen die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone auf die Dendriten der Mitralzellen. Die Signaltransduktion erfolgt v.a. über den Transmitter Glutamat. Durch laterale Hemmung über Interneurone (Transmitter: GABA, Dopamin) werden die Signale moduliert. Über den Tractus olfactorius lateralis (LOT) werden die Erregungen größtenteils ipsilateral ohne Kreuzung über die Commissura anterior zu den weiteren olfaktorischen Arealen geleitet. Er verläuft im Sulcus olfactorius unterhalb des Frontallappens (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Alle Zentren der olfaktorischen Verarbeitung im ZNS (außer dem TuO) haben reziproke Verschaltungen zu den Interneuronen der granulären Zellschicht des OB (Price 2004).

Die Größe des OB wird durch viele Faktoren beeinflusst. Allgemein korreliert sein Volumen mit der objektiv zu messenden Riechfunktion (Bauknecht et al. 2010). Die Dicke der glomerulären Zellschicht und die Zahl der Mitralzellen nehmen mit dem Alter ab (Bhatnagar et al. 1987).

Eine Volumenabnahme des Bulbus wurde bei Riechminderungen im Sinne einer Hyposmie oder Anosmie festgestellt (Buschhuter et al. 2008, Haehner et al. 2008).

Allerdings kann sich das Volumen nach Beseitigung der Ursache (z.B. nach Behandlung einer chronischen Rhinosinusitis) wieder vergrößern (Gudziol et al. 2009). Dies wurde durch Cummings et al. bereits 1997 im Tierexperiment an den OB von Ratten nachgewiesen (Cummings et al. 1997).

3.1.2.2 Primärer olfaktorischer Kortex

Zu den primären olfaktorischen Arealen zählen die Strukturen des ZNS, welche ihre Afferenzen direkt über den LOT aus dem Bulbus olfactorius erhalten. Dies betrifft den piriformen Cortex (PC), den Nucleus olfactorius anterior (AON), das Tuberculum olfactorium (TuO), den entorhinalen Cortex (EC) und die Amygdala.

Der PC befindet sich an der anatomischen Grenze von Frontal- und Temporallappen. Er ist das Hauptziel der Afferenzen aus dem OB über den LOT im primären olfaktorischen Kortex.

Histologisch weist er einen dreischichtigen Aufbau auf und gehört somit zum evolutionsbiologisch alten Paläocortex (Hummel und Welge-Lüssen 2008).

Hier erfolgt die komplexe Verarbeitung der Geruchsreize mit Aufmerksamkeitssteuerung, Gedächtnis und Erkennen. Der anteriore und posteriore Teil des PC übernehmen hierbei wahrscheinlich verschiedene Aufgaben (Lundstrom et al. 2011).

Reaktionen des PC in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) können schon beim alleinigen Schnüffeln ohne Präsentation eines spezifischen Geruchsreizes nachgewiesen werden. Die temporalen Anteile reagieren unabhängig von der emotionalen Bewertung auf Duftstoffe, während die frontalen Anteile auf angenehme und unangenehme Reize reagieren, nicht jedoch auf neutrale. Es zeigt sich beim Genuss von Speisen mit zunehmender Sättigung des Probanden eine abnehmende Aktivität im Bereich des PC (Gottfried 2006).

Im Rahmen von Studien mittels Positronenemissionstomographie (PET) wurde eine Aktivitätssteigerung im Bereich des PC bei der Applikation von Geruchsreizen nachgewiesen (Zatorre et al. 1992). Neuere Studien weisen auch auf eine entscheidende Rolle bei der Zuordnung von Gerüchen zu bestimmten Objekten hin (Gottfried 2010). Zusammen mit dem orbitofrontalen Cortex (OFC) ist der PC als eine Schlüsselstelle in der zentralen Verarbeitung von Geruchsreizen anzusehen (Lundstrom et al. 2011).

Der Nucleus olfactorius anterior (AON) befindet sich im rostralen Teil des LOT sowie im OB (Price 2004). Seine Funktion in der Verarbeitung von Geruchsreizen ist bisher nicht hinreichend geklärt. Es finden sich früh Veränderungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Zusammen mit dem Tuberculum olfactorium (TuO) finden sich in Studien mittels fMRT Aktivierungen bei der Duftstoffapplikation (Sobel et al. 2000).

Der im medialen Temporallappen liegende entorhinale Cortex (EC) projiziert seine Axone vorwiegend zum Hippocampus (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Wie auch beim PC können Aktivitätsänderungen schon beim alleinigen Schnüffeln ohne Geruchsreiz erkennbar sein (Koritnik et al. 2009).

An der Amygdala zeigt sich die starke Überschneidung von Strukturen des zentralen Riechsystems mit den Zentren des emotionalen Systems. Sie befindet sich kaudolateral des PC (Hummel und Welge-Lüssen 2008, Price 2004).

Die Amygdala nimmt an der emotionalen Geruchsbewertung (angenehm – neutral – unangenehm) teil. Unangenehme Gerüche erzeugen hierbei eine hohe Aktivität (wie auch im orbitofrontalen Kortex (OFC)). Auch am assoziativen Lernen und der verhaltensrelevanten Geruchserkennung ist diese Struktur beteiligt (Gottfried 2006). Weder zwischen den Geschlechtern noch mit zunehmendem Alter sind bisher Veränderungen des Volumens bekannt (Brabec et al. 2010). Die Amygdala kann sich jedoch während der akuten Phase einer Depression vergrößern (van Eijndhoven et al. 2009).

3.1.2.3 Sekundärer olfaktorischer Kortex

Die Gesamtheit der Strukturen, welche Afferenzen aus dem primären olfaktorischen Cortex erhalten, wird als sekundärer olfaktorischer Kortex bezeichnet. Das umfasst den orbitofrontalen Cortex (OFC), die Insula (IC), das anteriore Cingulum (ACC), den Hippocampus, die Basalganglien, den Hypothalamus und den Thalamus (Doty 2009, Gottfried 2006).

Der OFC befindet sich im Frontallappen des Gehirns und liegt anatomisch dem Orbitadach direkt auf (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Funktionell kann er in einen kaudalen und einen rostralen Anteil unterteilt werden.

Der kaudale OFC zeigt geruchsgesteuerte Aktivität und ist ein initialer Projektionsort des olfaktorischen Systems. Im rostralen Anteil finden vor allem Prozesse des assoziativen Lernens und der Gedächtnisbildung statt (Gottfried 2006). Hier erreichen den OFC auch Afferenzen aus Gebieten des Temporallappens, welche z.B. an der höheren Verarbeitung von Sinnesreizen des visuellen oder taktilen Systems beteiligt sind (Rolls 2004). Eine Einteilung der Gerüche nach ihrer affektiven Komponente (angenehm vs. unangenehm) ist strukturell zwischen medialem OFC (angenehme Gerüche) und lateralem OFC (unangenehme Gerüche) mittels PET-Studien nachgewiesen (Rolls et al. 2003). Der OFC dient der multimodalen Integration von Geruchsreizen und damit dem zielgerichteten Lernen und Verhalten (Gottfried 2006).

Der IC zeigt in funktionellen Bildgebungsstudien sowohl Aktivierungen als Reaktion auf Einzelgerüche als auch bei der Diskrimination verschiedener Geruchsreize (Savic et al. 2000, Plailly et al. 2007). Es finden sich überlappende Aktivierungen bei der Applikation von Geschmacks- und Geruchsreizen, was auf Vorgänge der Integration verschiedener

Sinnesqualitäten hinweist (Small et al. 2005). In der affektiven Bewertung von Duftstoffen sind unterschiedliche Aktivitätsmuster nachgewiesen (Plailly et al. 2007).

Für das ACC sind ähnliche Funktionen der Diskrimination, affektiven Bewertung und der multimodalen Integration beschrieben (Savic et al. 2000, Small und Prescott 2005). Als besonders gilt eine Aktivitätssteigerung in Abhängigkeit der wahrgenommenen Geruchsintensität (Rolls et al. 2003).

Für die weiteren Strukturen des sekundären olfaktorischen Kortex sind Beteiligungen an den oben genannten weiterführenden, integrativen Prozessen beobachtet worden. Hierzu zählen die Beteiligung des Hippocampus an Gedächtnis- und Lernleistungen (Gottfried et al. 2002, Gottfried et al. 2004) und des Hypothalamus an der vegetativen Reaktion auf Geruchsreize (Hummel und Welge-Lüssen 2008).

Wie vorhergehend erwähnt werden Riechreize nicht zuerst über den Thalamus dem Neocortex zugänglich und damit bewusst. Es werden lediglich Projektionen der primären olfaktorischen Areale umgeschaltet (Doty 2009). Das Bewusstwerden von Gerüchen wird im OFC und der Insula vermutet (Hummel und Welge-Lüssen 2009, Hummel und Welge-Lüssen 2008).

3.2 Riechstörungen

3.2.1 Einteilung

Riechstörungen lassen sich anhand der von ihnen betroffenen Eigenschaften (qualitativ und quantitativ) oder ihrer Ätiologie differenzieren.

Zu den qualitativen Riechstörungen zählen Parosmie (veränderte Wahrnehmung eines Geruchsstoffes), Phantosmie (Wahrnehmung eines Geruchs ohne objektive Quelle), Pseudosmie (Umdeutung eines Geruchseindrucks, z.B. bei psychiatrischen Erkrankungen) und olfaktorische Intoleranz. Bei dieser zeigt der Patient eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einem Geruchsstoff bei jedoch normaler olfaktorischer Sensitivität. Bei der Wiederherstellung der Fila olfactoria nach Epithelschäden oder Traumata kann es zu fehlerhaften Verschaltungen und Perzeptionsstörungen mit qualitativen Indifferenzen kommen (Rawson und Yee 2006).

Die Unterscheidung von quantitativen Beeinträchtigungen der Riechfunktion bezieht sich auf die Empfindlichkeit des Patienten verglichen zur Stärke der gegebenen Geruchsreize.

Es wird zwischen Normosmie, Hyposmie, Hyperosmie und Anosmie unterschieden. Die Anosmie kann partiell (nur bei einem bestimmten Duftstoff) und funktionell (alltäglich nicht nutzbare Restfunktion) ausgeprägt sein. Mittels einer Riechtestung kann zwischen den einzelnen Stufen unterschieden werden (s. Kap. 3.4) (AWMF 2007).

Ein für diese Arbeit entscheidendes Kriterium ist die ätiologische Einteilung, da sich die Studienpopulation aus Patienten mit sinusalen Riechstörungen (SND) (s. Kap. 3.2.2) zusammensetzt. Diese müssen von den anderen Ursachen einer Riechminderung abgegrenzt werden. Störungen der olfaktorischen Wahrnehmung treten postinfektiös (v.a. virale Infektionen des oberen Respirationstraktes), posttraumatisch (z.B. SHT, Schädelbasisfraktur), iatrogen (endonasale und neurochirurgische Eingriffe) oder aufgrund der Einnahme von Medikamenten auf. Seltene Ursache kann eine kongenitale Veränderung (Aplasie, Kallmann-Syndrom) sein (Hummel und Welge-Lüssen 2008).

Bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) oder der Alzheimerdemenz (AD), tritt eine Beeinträchtigung meist als für den Patienten selbst unbemerktes Frühsymptom auf (Haehner et al. 2009). Untersuchungen mittels fMRT konnten eine veränderte Aktivierung von olfaktorischen Hirnarealen bei bestehendem IPS zeigen

(Hummel et al. 2010). Es wurden weiterhin morphologische Veränderungen z.B. des OB beobachtet (Wang et al. 2011). Die Möglichkeit der klinischen Evaluation des Krankheitsstatus oder –verlaufs mittels MRT-Volumenmessung wird diskutiert (Brodoehl et al. 2012).

3.2.2 Sinunasale Dysosmien

Sinunasale Pathologien sind mit einem Anteil von 75% der behandelten Patienten die Hauptursache für Riechstörungen in einem HNO-ärztlichen Patientenkollektiv (Damm et al. 2004). Sie können seitens ihrer Genese in entzündliche und nicht-entzündliche Ursache eingeteilt werden.

Die sich ergebende Störung des Riechvermögens setzt sich pathophysiologisch gesehen meist aus einer Mischung der Effekte von verminderter Konduktion und epithelialen Veränderungen zusammen (Damm 2009).

Bei akuten und chronischen Rhinosinuitiden steht die konduktive Komponente im Vordergrund. Es entstehen Ödeme, gesteigerte Vaskularisation oder Fibrosierung (Kern 2000). Diskutiert wird eine virale Infiltration des Epithels bei postinfektiöser Genese. Die allergische Rhinitis geht mit Ödemen, Hypersekretion und qualitativer Riechschleimhautveränderung einher (Hummel und Huttenbrink 2005). Weiterhin führt die chronisch-hyperplastische Rhinosinusitis mit bilateralen Nasenpolypen als multifaktorielles Krankheitsbild zu einer sinunasalen Dysosmie (SND).

Die diagnostische Abklärung erfolgt mittels Nasenendoskopie, Rhinomanometrie, Riechprüfung, Bildgebung (in der Regel Computertomografie (CT)) und ggf. durch einen Behandlungsversuch mit Kortikosteroiden (Abschwellung und Entzündungshemmung). Anhand dieser Untersuchungen kann die Indikation zu einer operativen oder medikamentösen Therapie gestellt werden (Damm 2009).

Die Therapie von SND's erfolgt laut aktuellen Leitlinien nach der Unterteilung in entzündliche und nicht-entzündliche Ursachen. Ist die Störung die Nebenwirkung eines Medikamentes, sollte dieses abgesetzt werden. Allergische Reaktionen und chronische Entzündungen können mit systemischen oder lokalen Kortikosteroiden behandelt werden (AWMF 2007). Studien zeigen hier eine Verbesserung des Riechvermögens (Wolfensberger und Hummel 2002, Heilmann et al. 2004). Akute Infektionen werden nach mikrobiologischer Abklärung mit Antibiotika behandelt (AWMF 2007). Sollten mittels Bildgebung oder Endoskopie anatomische (Septumdeviation, Tumore) oder entzündliche Obstruktionen

(Polypen, Schleimhautschwellung, Sinusitiden) festgestellt werden, kann eine chirurgische Korrektur erfolgen. Dadurch werden Luftfluss und Riechfunktion (v.a. überschwellige Riechleistung) in ihrer Funktion verbessert. Als Komplikationen können Riechminderungen (20% der Fälle) selten bis zur Anosmie auftreten (Damm et al. 2003).

3.3 Endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie

Die endonasale Nasennebenhöhlenoperation ist ein minimal-invasives, vorwiegend endoskopisches Verfahren bei Erkrankungen der Nasennebenhöhlen. International werden derartige OP-Maßnahmen als „functional endoscopic sinus surgery“ (FESS) bezeichnet. Hauptindikationen sind die chronisch-hyperplastische Sinusitis sowie rezidivierende Sinusitiden. Vor der Durchführung wird anhand des klinischen Bildes, Endoskopie und Bildgebung (v.a. CT) die Indikation gestellt und die OP geplant.

Die Komplikationsrate wird mit 0,69% angegeben (Mann und Gosepath 2005). Zu den häufigsten Komplikationen zählen Läsionen der die Orbita abgrenzenden Lamina papyracea, Rhinoliquirrhoe durch operationsbedingte Verbindungen zum Intrakranium und Rupturen der Aa. ethmoidales anterior et posterior mit resultierenden Hämatomen (Behrbohm 1997). Durch eine CT-gestützte Navigation lässt sich das Auftreten dieser Komplikationen verringern (Tschopp und Thomaser 2008). Die Raten für eine Riechminderung als Komplikation einer OP schwanken zwischen 20% (Damm et al. 2003) und 9% (Pade und Hummel 2008). Einige Studien beobachteten jedoch auch keinerlei oder nur geringe Verschlechterungen bei den Patienten (Olsson und Stjarne 2010, Schriever et al. 2013).

Durch die Operation können neben dem Hauptziel, der Sanierung der entzündlichen Erkrankung, Luftfluss und Volumen der Nasenhöhle wiederhergestellt werden (Kappe et al. 2008, Mann und Gosepath 2005). Eine subjektive Verbesserung der Nasenatmung und des Allgemeinbefindens kann eintreten (Hosemann et al. 2003). Ob eine objektive Verbesserung des Riechvermögens gelingen kann, ist umstritten (Jiang et al. 2008). Prospektive und Multicenter-Studien belegen zumindest einen temporären Anstieg der Riechfunktion v.a. bei Patienten mit ausgeprägter Polyposis nasi (Olsson und Stjarne 2010, Bonfils 2007, Danielides et al. 2009).

3.4 Riechtestung

Um zu einer Einschätzung der Riechfunktion eines Patienten zu gelangen, stehen verschiedenste Verfahren zur Verfügung. Hierzu gehören psychophysische Tests (SDI-Test (s. Kap. 5.2.3), UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), etc.), Fragebögen (Sinonasal Outcome Test-16, Questionnaire for Olfactory Dysfunction), elektrophysiologische Messungen und bildgebende Verfahren (Allantaz et al. 2012).

Bei der klinischen Testung des Riechvermögens sind vor allem der UPSIT und der SDI-Test mittels „Sniffin’ Sticks“ (Kobal et al. 1996) etabliert.

In den Bereich der Elektrophysiologie zählen die Messung olfaktorisch evozierter Potentiale (Hummel et al. 2000), EEG-Analysen und die Erstellung eines Elektroolfaktogramms.

Mit Hilfe der radiologischen Bildgebungsverfahren stehen neue Methoden zur Verfügung, mit denen eine zeitlich und räumlich gut aufgelöste Darstellung der Verarbeitung von Geruchseindrücken erfolgen kann (z.B. BOLD-Effekt im fMRT). Diese Verfahren gelten jedoch als noch nicht ausreichend standardisiert (Hummel und Welge-Luessen 2006). Volumenmessungen einzelner Riechstrukturen (z.B. Bulbus olfactorius) könnten in Zukunft zu einer Einschätzung des Ausmaßes der Riechstörungen oder einer Therapieverifizierung dienen (Hummel et al. 2011, Bauknecht et al. 2010).

3.5 Voxelbasierte Morphometrie

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) ist eine Methode zur in-vivo Untersuchung der globalen und lokalen Gewebeverteilung im Gehirn. Hierdurch können Korrelationen zwischen Funktionspathologien und Strukturveränderungen untersucht werden (Pieperhoff et al. 2007). Die Methodik gibt Auskunft zu lokalen Gehirnvolumenänderungen bei psychiatrischen Erkrankungen, Epilepsien, multipler Sklerose oder AD und den Einfluss von Umweltfaktoren (Mechelli et al. 2005).

Als Erstes werden an einem MRT-Scanner gewonnene hochauflösende Bilder in einen standardisierten stereotaktischen Raum eines Referenzgehirns eingepasst. Dies kann mittels linearer und nicht-linearer Normalisierung geschehen (Gaser 2005). Eine Klassifizierung erfolgt nach interessierenden Kompartimenten oder das Gehirn wird als Ganzes in Voxel eingeteilt (Pieperhoff et al. 2007).

Die Segmentierung erfolgt zu grauer Substanz (GM), weißer Substanz (WM) oder zerebrospinaler Flüssigkeit (CSF). Mithilfe des Gaussian Mixture Model von Ashburner werden die Voxel anhand der unterschiedlichen Intensitäten im MRT-Bild einem Gewebetyp zugeteilt. Voxel mit verschiedenen Gewebeanteilen werden jeweils einem Typ zugeschlagen (Glättung) (Ashburner und Friston 2000).

Die statistische Analyse beispielsweise der Verteilung von GM ergibt zuerst eine Konzentration. Durch Modulation mit der Jacobi-Determinante können hieraus Volumenwerte für die interessierenden Strukturen errechnet werden. Dadurch werden Unterschiede der residuellen Gewebszusammensetzung messbar (Pieperhoff et al. 2007).

Vorteile der Methode sind die Möglichkeit der in-vivo-Untersuchung von Strukturvolumina sowie die Durchführbarkeit von Studien mit umfangreichen Stichproben aufgrund des geringen Rechenaufwands z.B. gegenüber der deformationsbasierten Morphometrie (Gaser 2005).

3.6 Konzeption der Fragestellung

Der Riechsinn ist der älteste Fernsinn des Menschen. Dies zeigt sich an seinem phylogenetisch alten strukturellen Aufbau (Hüttenbrink 2008). Verlust oder Minderung des Riechvermögens haben schwere Folgen für das Leben der Betroffenen. Gefahrensignale wie z.B. Brand- oder Gasgeruch können nicht rechtzeitig erkannt werden und soziale Interaktionen sind erschwert (nicht vorhandene Wahrnehmbarkeit des eigenen Körpergeruchs, nicht schmeckendes Essen). Patienten mit Hyposmie oder Anosmie haben daher eine eingeschränkte Lebensqualität (Neuland et al. 2011, Gudziol et al. 2007).

Die Therapie mittels endonasaler Nasennebenhöhlenoperation (FESS, s. Kap. 3.3) wird bei sinusal bedingten Störungen vor allem aufgrund der bestehenden Beeinträchtigungen des Patienten durch rezidivierende Cephalgien, Nasenatmungsbehinderungen oder postnasal drip durchgeführt. Sowohl objektiv als auch subjektiv kann die Riechfunktion bei diesen Patienten verbessert werden (Olsson und Stjarne 2010, Bonfils 2007).

Diese Studie untersucht, wie sich eine verbesserte Riechfunktion nach operativer Therapie sinusaler Erkrankungen auf die Volumina der Riechzentren des zentralen Nervensystems (ZNS) auswirkt.

Die Plastizität des menschlichen Gehirns, welche mit der Volumenänderung bestimmter Areale einhergehen kann, ist für verschiedene Sinnesmodalitäten nachgewiesen. Gaser et. al beschrieben 2003 ein höheres Volumen grauer Substanz bei Musikern im auditorischen, visuellen und motorischen Kortex im Vergleich zu Nicht-Musikern (Gaser und Schlaug 2003). Bei Blinden konnte eine Verringerung der GM und WM im Bereich des visuellen Kortex festgestellt werden (Pan et al. 2007).

Auch für das Riechsinnessystem gibt es viele Studien, die eine Korrelation zwischen Funktion und strukturellem Aufbau herstellen. Es wurde bisher vor allem der OB als erste Station der zentralen Riechverarbeitung untersucht. Die Riechfunktion korreliert mit dem Volumen des OB (Bauknecht et al. 2010, Buschhüter et al. 2008). Volumenreduktionen können posttraumatisch, postinfektiös (Mueller et al. 2005, Rombaux et al. 2006) und bei den in dieser Arbeit behandelten SND (Rombaux et al. 2008) auftreten.

Höhere Areale der zentralen Prozessierung von Geruchsreizen wurden zunächst von Frasnelli et. al untersucht. Es zeigte sich eine Korrelation der Kortexdicke im Bereich des Inselcortex, orbitofrontalen Cortex und Sulcus centralis mit der Riechleistung (Frasnelli et al. 2010).

Bitter et. al wiesen für Patienten mit vorwiegend idiopathischer Anosmie Volumenminderungen der GM in Bereichen der primären und sekundären olfaktorischen

Areale nach. Hierzu zählen PC, OFC, ACC, IC, Nucl. accumbens, Gyrus subcallosus, Kleinhirn, Gyrus fusiformis und Precuneus. Die rechte Hemisphäre war hierbei stärker betroffen als die linke (Bitter et al. 2010a).

Verminderungen der Konzentration an GM und WM wurden bei hyposmischen Patienten mit vorwiegend sinunasaler Genese der Riechstörung beobachtet. Für die WM wurde dies in den Bereichen des IC, Kleinhirns und Gyrus temporalis medius festgestellt. Eine kompensatorische Hypertrophie anderer Hirnareale konnte hingegen nicht gesehen werden (Bitter et al. 2010b). Weiterhin sind Abnahmen der GM bei gestörter Riechfunktion im Sinne einer Parosmie im Bereich des IC, ACC, Hippocampus und OFC beschrieben. Es sind Areale betroffen, welche v.a. bei der Diskrimination von Geruchsreizen und dem Geruchsgedächtnis eine Rolle spielen (Bitter et al. 2011b).

Die lebenslange Regenerationsfähigkeit des Riechsystems mittels Neuroneogenese der Riechschleimhaut, des OB und höherer olfaktorischer Areale ist bereits bekannt (Maruniak 2003, Whitman und Greer 2009). Hieraus ergibt sich die Hypothese einer Wiederherstellung des Riechvermögens nach Therapie der zugrundeliegenden Störung. Dies legen Studien zur Verbesserung der Riechfunktion nach FESS nahe, wobei die Hauptkomponente der Wiederherstellung der normalen Konduktion (die Riechspalte kann von den Duftstoffen wieder erreicht werden) zugeschrieben wird (Olsson und Stjarne 2010, Bonfils 2007, Hummel und Welge-Lüssen 2008).

Eine Vergrößerung des OB-Volumens nach therapeutischer Intervention bei chronischer Rhinosinusitis wurde von Gudziol et. al. nachgewiesen. Das Volumen bei der Kontrollgruppe ohne Operation blieb im Gegensatz zur Interventionsgruppe gleich. Ob die Veränderungen auf eine verbesserte Neurogenese durch den erhöhten Input an Sinnesreizen oder verminderte Inflammation im Bereich des Epithels zurückgeführt werden können, ist bislang nicht hinreichend geklärt (Gudziol et al. 2009).

Aufbauend auf diesen Ergebnissen soll in dieser Arbeit die Frage nach der Reversibilität von Atrophien grauer Hirnsubstanz bei Riechfunktionsminderungen am zentralen Riechsystem nach operativer Behandlung von SND beantwortet werden.

4 Ziele der Arbeit

Das Ziel der Arbeit baut auf vorangegangenen Studien zu morphologischen Veränderungen zentraler Riechstrukturen auf.

Vorangehende Studien der eigenen Arbeitsgruppe beschäftigten sich zunächst mit den Auswirkungen von Störungen des Riechsystems auf die Volumina der reizverarbeitenden Strukturen. Hierzu zählen die Studien zu Volumenänderungen bei Anosmie (Bitter et al. 2010), Hyposmie (Bitter et al. 2010) und Parosmie (Bitter et al. 2011). Es wurden Reduktionen der GM und im Falle der Hyposmie auch der WM an zentralen olfaktorischen Strukturen nachgewiesen.

In der longitudinalen Studie von Gudziol et al. zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis wurde eine Volumenzunahme des OB nach Verbesserung des peripheren Inputs gezeigt (Gudziol et al. 2009).

Hier setzt die Fragestellung dieser Studie an. Das Studienkollektiv setzte sich aus Patienten der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Jena zusammen, bei denen durch Operation die Nasennebenhöhlen saniert und zusätzlich eine sinunasale Riechstörung behandelt wurde.

Die Objektivierung einer Verbesserung des Riechvermögens erfolgte drei Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ mittels SDI-Test. Ziel war die Untersuchung der MRT-Datensätze dieser Probanden zur Volumenmessung der zentralen olfaktorischen Areale mittels Voxelbasierter Morphometrie.

Da bei aktueller Studienlage (Bitter et. al 2010) von einer Atrophie olfaktorischer Areale durch Störungen der Geruchsperezeption auszugehen ist, sollte eine Volumenzunahme in den olfaktorischen Arealen nach Intervention eine Reversibilität dieser strukturellen Defizite anzeigen. Weiterhin kann ein Vergleich bezüglich der Lokalisation der Atrophien bei Riechminderung und der Volumenzunahmen bei Verbesserung des Riechvermögens erfolgen.

5 Methodik

5.1 Studiendesign

Innerhalb dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob sich Volumenminderungen der zentralen Riechstrukturen durch sinunasale Riechstörungen nach einer Operation der Nasennebenhöhlen als umkehrbar erweisen.

Als Kollektiv zur Stichprobenerhebung dienten Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Jena, bei denen die Indikation zu einer endonasalen Nasennebenhöhlen-Operation bestand.

Für diese Studie wurden ausschließlich Rechtshänder ausgewählt (mittels EHI, s. Kap. 5.2.1), bei welchen keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen bzw. strukturelle Läsionen des ZNS (Schlaganfälle, neurochirurgische Eingriffe) bekannt waren. Die neuropsychologische Testung (s. Kap. 5.2.2) durfte im Ergebnis 25 Punkte im Mini-Mental-Status-Test nicht unter- und 10 Punkte im Beck Depressions-Inventar nicht überschreiten.

Zur Einschätzung des Riechvermögens diente der „Sniffin“-Sticks“-Riechtest (Hummel et al. 2007). Die MRT-Datensätze wurden an einem 3 Tesla Scanner akquiriert.

Für diese longitudinale Studie wurden die Patienten sowohl einen Tag präoperativ als auch nach einem Zeitraum von mindestens drei Monaten postoperativ mittels Riechtest und MRT-Scan untersucht.

Die MRT-Datensätze der Probanden mit einer Verbesserung im SDI-Test ≥ 3 Punkte wurden mittels Voxelbasierter Morphometrie (s. Kap. 5.2.5) aufbereitet und statistisch ausgewertet. Ziel der Studie war das Aufdecken möglicher Volumenänderung der GM im Bereich zentraler Riechstrukturen.

5.2 Operationalisierung

5.2.1 Edinburgh Handedness Inventory

Aufgrund der unterschiedlichen Lateralisation des Gehirns bei Rechts- und Linkshändern wurde in der vorliegenden Studie das Edinburgh-Handedness-Inventory zur Feststellung der Händigkeit der Probanden genutzt (Oldfield 1971).

Die Probanden mussten für zehn Tätigkeiten (z.B. Schreiben, Benutzung von Alltagsgegenständen) angeben, ob Sie ihre rechte, linke oder beide Hände zu deren Ausführung benutzen (s. S. 58). Nur rechtshändige Probanden wurden in die Studie eingeschlossen.

5.2.2 Kognitions- und Depressionstestung

Da neurodegenerative Erkrankungen als Ursache für eine Einschränkung des Riechvermögens in Frage kommen (s. Kap. 3.2), mussten Beeinträchtigungen in diesem Bereich mit Hilfe standardisierter Tests überprüft und ausgeschlossen werden.

Zur Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten der Studienteilnehmer kamen der Mini-Mental-Status-Test (MMST) von Folstein (Folstein et al. 1975) in seiner deutschsprachigen Version von Kessler (s. S. 59) zum Einsatz (Folstein et al. 2000). Dieser Test ist ein Screening-Test und ersetzt damit nicht eine neuropsychologische Testung der Patienten bei klinischen Fragestellungen.

Es werden die Leistungsbereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Konzentration, Reproduktion, Sprache, Auffassung und zeichnerische Wiedergabe mit Hilfe von zehn Aufgaben geprüft. Diese sind für nicht kognitiv beeinträchtigte Personen innerhalb von 5- 10 Minuten einfach zu lösen.

Die für die jeweilige Aufgabe zu vergebenden Punkte werden addiert, wobei der Proband eine maximale Punktzahl von 30 erreichen kann. Liegt die Punktzahl ≤ 25 , kann der Verdacht auf eine dementielle Erkrankung begründet werden.

Diese Patienten mussten aufgrund der gewählten Studienkriterien (s. Kap. 5.1) ausgeschlossen werden, da die bei Ihnen gefundene Riechminderung auch eine zentrale Pathologie als Ursache haben kann (Albers et al. 2006).

Die Interrater-Reliabilität des Tests beträgt $r = .083$, die Wiederholungszuverlässigkeit liegt bei $r = 0.89$. Der Test lässt eine gute Unterscheidung zwischen normalen und kognitiv-beeinträchtigten Personen zu (Folstein et al. 2000).

Weiterer Einfluss auf die Messergebnisse kann durch psychiatrische Erkrankungen der Probanden hervorgerufen werden, da diese zu Veränderungen an Strukturen der zentralen Geruchsverarbeitung führen können (Amsterdam et al. 1987). Eine Veränderung der peripheren Wahrnehmung muss je nach Krankheitsbild unterschieden werden (Lombion-Pouthier et al. 2006). Parallel zu Alterationen bei neurodegenerativen Erkrankungen des ZNS sind morphologische Veränderungen des Bulbus olfactorius für die Major Depression nachgewiesen (Negoias et al. 2010). Die zentralen Strukturen des olfaktorischen Systems sind wie im Falle von Amygdala, Hippocampus, Insula, ACC und OFC an der Verarbeitung/Generierung von Emotionen beteiligt (Soudry et al. 2011).

Aufgrund der engen Assoziation wurden psychische Störungen (v.a. Depressionen und Schizophrenie) für diese Studie anhand eines Screening-Tests und der Anamnese der Probanden ausgeschlossen.

Als Test auf Depressionen wurde das von Beck entwickelte Depressions-Inventar (s. S. 60/61) verwendet (Beck et al. 1961, Hautzinger 1991). 21 verschiedenen Items geben Auskunft über die wichtigsten Symptome einer depressiven Verstimmung (Traurigkeit, negatives Selbstbild, Antriebslosigkeit, etc.). Dem Probanden stehen jeweils 4 Antwortmöglichkeiten in unterschiedlichen Abstufungen zur Verfügung. Liegt die Summe der Punkte ≤ 10 , kann eine vorliegende Depression des Probanden ausgeschlossen werden. Der Test hat eine interne Konsistenz von Cronbach's $\alpha = 0,88$ (Hautzinger 1991).

Alle Probanden mit ≥ 10 Punkten wurden gemäß dem Studienprotokoll ausgeschlossen, um Alterationen durch eventuell zentral vorliegende Beeinträchtigungen des Riechvermögens zu vermeiden.

5.2.3 Olfaktorische Testung

Bei den Probanden der Studie wurde einen Tag präoperativ und drei Monate postoperativ mit Hilfe des „Sniffin-Stick's“-Riechtests (SDI) die olfaktorische Funktion objektiviert. Der Test beinhaltet eine Schwellenmessung sowie die Bestimmung des Diskriminations- und Identifikationsvermögens.

Zur Bestimmung der Riechschwelle wurden dem mit einer Schlafbrille verblindeten Patienten nacheinander drei Stifte ca. 2 cm unter die Nasenlöcher gehalten. Lediglich einer der drei

Sticks war mit einer n-Butanol-Lösung einer gegebenen Konzentration gefüllt. Die Konzentration wurde erhöht, bis der Patient die gleiche Stärke zweimal hintereinander richtig erkannte (1. Umkehrpunkt). Man senkte die Konzentration danach, bis der Patient den Stick mit der Lösung nicht mehr richtig identifizierte (2. Umkehrpunkt). Dieser Ablauf wurde einschließlich des 7. Umkehrpunktes beibehalten. Das Mittel der letzten vier Umkehrpunkte ergab den Schwellenwert.

Zur Ermittlung des Wertes für die Diskrimination musste der Patient bei 16 Triplets immer den Stick mit der differierenden Duftstoffeigenschaft herausfinden. Die Anzahl der Richtigen entsprach dem Wert für die Diskrimination.

Die Testung der Identifikation erfolgte verbal unter Verwendung eines Multiple-Choice-Tests. Dem Patienten wurden 16 Sticks mit Duftstoffen dargeboten, welche er jeweils einem von vier spezifischen Geruchsstoffen zuordnen musste.

Die Summation der erreichten Punktzahl in den einzelnen Testabschnitten ergab den Endwert.

Die Einordnung der Riecheinschränkung bezog sich auf die Studie von Hummel et al. Hierbei gelten Probanden mit einem Wert unterhalb der 10. Perzentile (geschlechts- und altersadaptiert) als relative Hyposmiker. Werte unterhalb der 10. Perzentile 10-35 jähriger (geschlechtsadaptiert) als Einteilungskriterium der absoluten Hyposmie (Hummel et al. 2007).

5.2.4 Magnetresonanztomographie

Die Messungen erfolgten an einem 3 Tesla MRT-Scanner (Magnetom TrioTim system, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer 12-Kanal-Kopfspule.

Zuerst wurde ein Planungsscan in allen drei Raumebenen durchgeführt. Dieser diente zur Anpassung der folgenden Messungen. Die Maske wurde in Zusammenarbeit mit einer erfahrenen Röntgenassistentin auf eine AC/PC-Winkelung (ausgerichtet anhand der Commissura anterior und posterior) eingestellt.

Für die vorliegende Studie wurden T1-gewichtete MRT-Datensätze in Form einer 3-D MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) bei den Probanden vor und ca. drei Monate nach der Nasennebenhöhlen-Operation akquiriert.

Die 192 hierbei aufgenommenen Bilder hatten eine Schichtdicke von 1mm bei einer Matrix von 256x256 mit isotropen Voxeln der Kantenlänge 1mm.

Die technischen Daten sind: Repetitionszeit TR 2300ms, Echozeit 3,03ms mit einem Flip angle von 9°. Die Sequenz hatte eine Dauer von 5:20 min.

Die Bilder wurden nach der Messung von einem Radiologen auf pathologische Veränderungen, welche zu einem Ausschluss aus der Studie führen könnten, untersucht.

5.2.5 Statistische Analysemethoden

5.2.5.1 Analyse der Riechtestung

Die statistische Analyse der Riechtestung erfolgte mit dem Statistik-Programm „SPSS Statistics“ Version 20.0 von IBM.

Hiermit wurden deskriptive Analysen der Gruppen (Mittelwert, Standardabweichung) und die statistische Auswertung der Riechtestergebnisse durchgeführt.

Zur Überprüfung der Signifikanz der SDI-Ergebnisse diente der T-Test für gepaarte Stichproben, da die Messwerte jeweils vom gleichen Probanden vor und nach Nasennebenhöhlen-OP erhoben wurden. Voraussetzung war eine Normalverteilung der Messwerte. Es wurden systematische Unterschiede zwischen den Mittelwerten zweier Messwertgruppen untersucht. Der Kennwert hierzu war die Differenz der Mittelwerte (Björn Rasch 2009).

Das Signifikanzniveau setzten wir in dieser Studie bei $p < 0,05$. Wurde dieser Wert unterschritten, war von signifikanten Resultaten auszugehen.

5.2.5.2 Analyse der Volumenänderung der grauen Substanz

Zur Auswertung der MRT-Datensätze wurden die Matlab-Pakete SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und VBM8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) mit voreingestellten Standardparametern verwendet.

Die Segmentierung und Normalisierung erfolgte anhand eines vorgegebenen Algorithmus des Modells von Ashburner und Friston aus dem Jahr 2005 (Ashburner und Friston 2005). Die Anpassung wurde auf das Standardgehirn MNI152 (Montreal Neurological Institute, Montreal, Kanada) vorgenommen. Es erfolgte eine lineare und nicht-lineare Transformation. Zur statistischen Glättung diente ein isotroper Gauß-Filter von 8 mm Halbwertsbreite (FWHM). Eine Vermeidung von Randeffekten an Gewebsübergängen wurde durch Ausschluss von Voxeln mit Wahrscheinlichkeitswerten für das Vorliegen von GM bzw. WM $< 0,1$ erreicht.

Für die Auswertung der Datensätze wurde der Algorithmus für eine Gruppe bei longitudinalen Studien verwendet. Hierbei erfolgten intra-subjekt-Realignment, Bias-Korrektur, Segmentierung und Normalisierung automatisch nach einem vorgegebenen Schema. Dieses ist ein „flexible factorial design“, wobei Faktor 1 den Probanden und Faktor 2 den Messzeitpunkt repräsentiert.

Es erfolgte der Voxel-für-Voxel-Vergleich des Volumens drei Monate postoperativ gegen präoperativ mit einer Signifikanz von $p < 0.001$ und einer Clusterschwelle von 28 Voxeln. Die Volumenunterschiede wurden anhand des T-Wertes dargestellt.

5.3 Durchführung

Nach Zustimmung durch die Ethikkommission zum Studienprotokoll wurden Daten der zur NNH-Operation geplanten Probanden einer Datenbank der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena entnommen. Die Patienten, welche zu einem operativen Eingriff an den Nasennebenhöhlen geplant waren, wurden telefonisch oder schriftlich zur Teilnahme an der Studie eingeladen um mit ihnen einen Messtermin für den letzten präoperativen Tag zu vereinbaren.

Zu diesem Termin erfolgten die Durchführung der neuropsychologischen Tests (EHI, MMST, BDI), die olfaktorische Testung und eine ca. 35-minütige Messung im MRT. Vor der Durchführung des MRT klärte ein Facharzt für Radiologie die Probanden über mögliche Komplikationen und Risiken auf.

Die Anamnese zu Erkrankungen im HNO-Bereich, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen entstammt der elektronischen Patientenakte und persönlichen Befragung.

Alle Patienten wurden nach durchgeführter Untersuchung in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena operiert. Sie erhielten eine peri- und postoperative antibiotische Prophylaxe mit Doxycyclin für sieben Tage. Die Entfernung der Nasentamponade erfolgte am ersten postoperativen Tag. Ab dem vierten postoperativen Tag wurde eine Rezidivprophylaxe mit Nasonex® (Mometason-17-(2-furoat), ein Hub pro Nasenloch und Tag, begonnen. Über die Fortführung der medikamentösen Therapie wurde nach Entlassung aus der stationären Therapie durch den ambulanten HNO-Arzt entschieden. Teilweise kam es bei den Patienten zur Anwendung von Spülungen oder oralen Steroiden.

Etwa einen Monat vor dem anstehenden postoperativen Kontrolltermin erfolgte die telefonische oder schriftliche Einladung. Bestandteil waren Vergleichsriechtestung sowie die zweite MRT-Messung. Der Ablauf gestaltete sich analog zur Erstmessung.

Nach Vorhandensein aller Daten der eingeschlossenen Patienten wurden zunächst die Riechtestergebnisse mittels des Statistik-Programms „SPSS Statistics“ Version 20.0 von IBM ausgewertet. Die MRT-Datensätze der Probanden mit einer signifikanten Riechverbesserung (SDI-Differenz ≥ 3 Punkte) wurden mittels des oben beschriebenen standardisierten Algorithmus unter Nutzung der VBM-Methodik analysiert (Kap. 5.2.5.1 und 5.2.5.2).

5.4 Stichprobenbeschreibung

An der vorgelegten Studie nahmen insgesamt 40 Patienten der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena zwischen Januar 2011 und April 2012 teil (s. Tabelle 11 und 12 auf S. 57).

Die nötigen Einschlusskriterien (Rechtshänder, keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, vollständige Messwerte) erfüllten 31 von 40 Probanden.

Drei Probanden wurden aufgrund unvollständiger Riechtestergebnisse ausgeschlossen, zwei aufgrund vorbekannter Depressionen, zwei aufgrund auffälliger Testergebnisse des BDI (Wert >10) und zwei wegen vorbekannter neurologischer Erkrankungen (vaskuläre Enzephalopathie und Epilepsie, s. Tab. 10 S.56).

29 Patienten nahmen das Angebot des Kontrolltermins ca. drei Monate postoperativ an. Der Kontrolltermin fand im Mittel 97 Tage post operationem statt (Minimum (Min.): 84 Tage, Maximum (Max.): 105 Tage) (s. Tab. 11 und 12 auf S. 57). Hiervon erfüllten 23 Patienten die Einschlusskriterien. Im folgenden Flussdiagramm wird diese Stichprobe beschrieben:

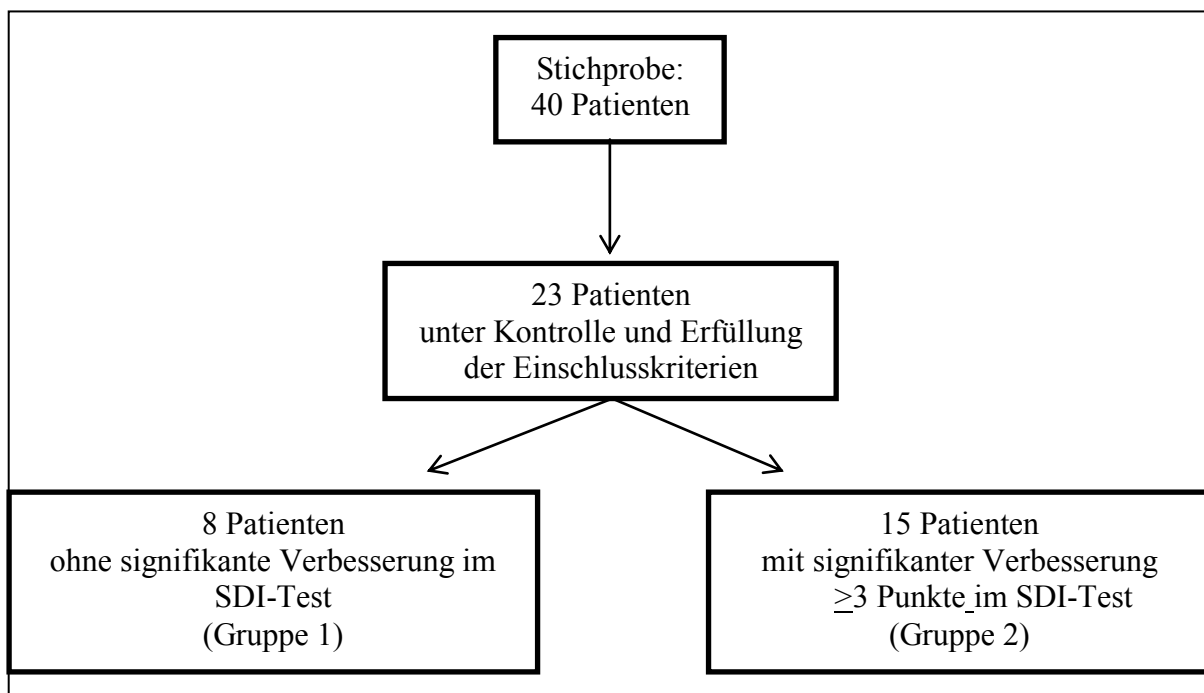


Abb. 1: Stichprobenbeschreibung

6 Ergebnisse

Es werden die Ergebnisse der 23 Probanden aufgeführt, welche die Einschlusskriterien der Studie erfüllten und am Kontrolltermin mit Riechtestung und MRT-Messung teilnahmen.

Dies traf auf fünf Frauen (ca. 22%) und 18 Männer (ca. 78%) zu. Die Probanden waren im Mittel 52,6 Jahre alt (Min. 29 Jahre, Max. 69 Jahre). Bei der präoperativen olfaktorischen Testung erreichten die Patienten Werte zwischen 0 und 31 (Mittelwert (MW): 19,4) im SDI-Test. Die Schwelle lag durchschnittlich bei 3,0 (Min. 0, Max. 6,75), der Wert für die Diskrimination bei 7,6 (Min. 0, Max. 13,0) und die Identifikation bei 8,8 (Min. 0, Max. 15,0). Die Einzelwerte zeigt Tabelle 1:

Pat.-Nr.	Alter	Datum U1	SDI 1	S 1	D 1	I 1
6	29	09.08.2010	25,25	5,25	12,00	8,00
9	47	13.12.2010	21,50	2,50	11,00	8,00
11	44	17.01.2011	28,75	4,75	11,00	13,00
13	60	24.01.2011	26,00	6,00	10,00	10,00
14	46	31.01.2011	0,00	0,00	0,00	0,00
15	58	07.02.2011	4,00	0,00	0,00	4,00
16	35	21.02.2011	31,00	5,00	11,00	15,00
17	65	21.02.2011	21,75	2,75	7,00	12,00
18	49	14.03.2011	10,00	0,00	1,00	9,00
19	53	21.03.2011	5,00	0,00	4,00	1,00
20	50	11.04.2011	11,00	0,00	6,00	5,00
21	58	18.04.2011	20,00	0,00	10,00	10,00
22	67	18.04.2011	29,50	6,50	13,00	10,00
23	46	02.05.2011	5,00	0,00	2,00	3,00
26	54	09.05.2011	27,25	3,25	12,00	12,00
27	59	23.05.2011	29,25	6,25	11,00	12,00
28	69	23.05.2011	30,75	6,75	13,00	11,00
32	40	22.08.2011	0,00	0,00	0,00	0,00
33	61	19.09.2011	27,00	4,00	8,00	15,00
34	51	10.10.2011	12,00	0,00	7,00	5,00
35	44	24.10.2011	28,75	4,75	10,00	14,00
36	60	21.11.2011	26,75	6,75	6,00	14,00
39	64	12.12.2011	25,00	5,00	9,00	11,00

Tab. 1: Ausgangsdaten – Ergebnisse der präoperativen Riechtestung, Alter angegeben in Jahren, U1 = Datum der präoperativen Untersuchung, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation

Aufgrund der gemessenen Werte ließen sich die Patienten den Gruppen Normosmiker, Hyposmiker und Anosmiker zuordnen: Hyposmie bei $SDI < 30,3$; funktionelle Anosmie bei $SDI < 16,5$ (Zuteilung nach: Hummel et al. 2007).

Annähernd 90% der gemessenen Probanden wiesen eine quantitative Riechstörung auf. Die Verteilung in der Stichprobe zeigt Diagramm 1:

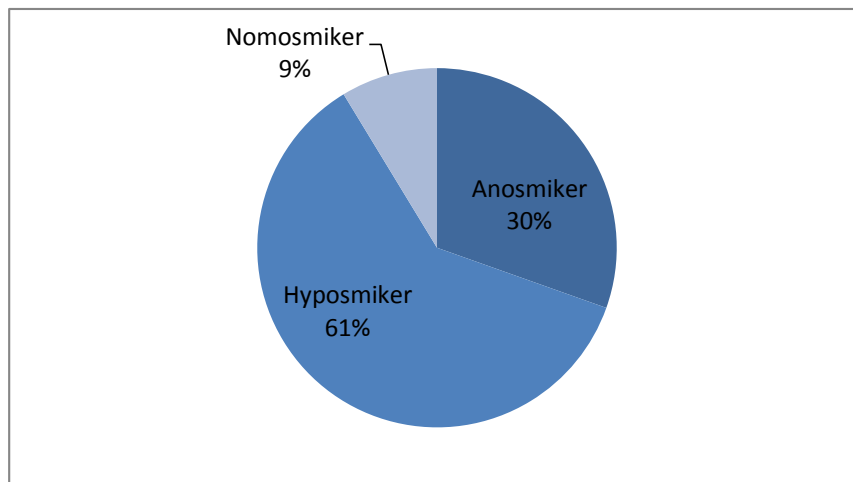


Diagramm 1: Verteilung der Ausprägung der quantitativen Riechstörung präoperativ, Zuteilung anhand der alterskorrelierten SDI-Werte nach (Hummel et al. 2007): zwei Normosmiker, dreizehn Hyposmiker, acht Anosmiker

6.1 Ergebnis der Riechtestung nach Nasennebenhöhlen-Operation

Die 23 Probanden wurden anhand ihrer Ergebnisse in der Riechtestung prä- gegen postoperativ zwei Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe wies eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens auf, die andere nicht. Für die Auswertung mittels VBM-Analyse der grauen Substanz zentraler olfaktorischer Areale wurden nur Probanden herangezogen, deren SDI-Verbesserung ≥ 3 Punkte betrug.

Bei der ersten Gruppe lag die Veränderung des im SDI-Test erreichten Wertes niedriger als drei Punkte. Sie umfasste acht Probanden (sieben Männer und eine Frau) mit einem Durchschnittsalter von 59,8 Jahren (Min. 44 Jahre, Max. 69 Jahre) und einem mittleren Messzeitraum von 94,5 Tagen (Min. 84 Tage, Max. 105 Tage). Die Einzelwerte sind in Tabelle 2 dargestellt:

Pat.-Nr.	Alter	Messzeitraum	SDI 1	S 1	D 1	I 1	SDI 2	S 2	D 2	I 2	SDI-Diff.
11	44	105	28,75	4,75	11,00	13,00	25,75	2,75	9,00	14,00	-3,00
17	65	91	21,75	2,75	7,00	12,00	23,25	0,25	11,00	12,00	1,50
19	53	91	5,00	0,00	4,00	1,00	5,00	0,00	1,00	4,00	0,00
22	67	98	29,50	6,50	13,00	10,00	29,75	4,75	12,00	13,00	0,25
27	59	84	29,25	6,25	11,00	12,00	29,50	4,50	13,00	12,00	0,25
28	69	105	30,75	6,75	13,00	11,00	31,50	6,50	13,00	12,00	0,75
33	61	91	27,00	4,00	8,00	15,00	24,00	5,00	8,00	11,00	-3,00
36	60	91	26,75	6,75	6,00	14,00	29,00	6,00	8,00	15,00	2,25

Tab. 2: Ergebnisse der Riechtestung von Gruppe 1 – Alter in Jahren, Messzeitraum in Tagen, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation, SDI-Diff. – Differenz des Gesamtwertes im Riechtest post- zu präoperativ, die Zahlen 1 und 2 kennzeichnen jeweils den Messzeitpunkt

Präoperativ erreichten die Teilnehmer SDI-Werte zwischen 5,0 und 30,75. Der Mittelwert betrug 24,8 bei einer Standardabweichung (Stabw.) von 8,5. Die Schwelle lag bei einem Durchschnittswert von 4,7 (Min. 0, Max. 6,75, Stabw. 2,4). Die statistischen Kennzahlen für die Diskrimination sind: Minimum 4,0 – Maximum 13,0 – Mittelwert 9,1 mit Standardabweichung 3,4. Beim Test zur Identifikation unterschiedlicher Duftstoffe wurden durchschnittlich 11,0 Punkte gemessen (Min. 1, Max. 15,0, Stabw. 4,3).

Diese Werte änderten sich in dieser Gruppe postoperativ nur marginal. Im Gesamtwert zeigte sich ein Mittelwert von 24,7 Punkten bei minimal ermittelten 5,0 und maximal 31,5 Punkten. Die Standardabweichung beträgt für den Gesamt-SDI der 2. Messung 8,5.

Bei der Schwellenmessung wurden Werte zwischen 0 und 6,5 beobachtet (Mittelwert 3,7 mit Stabw. 2,5). Das Maximum bei der Diskrimination blieb im Vergleich zur 1. Messung

konstant bei 13, wobei sich das Minimum auf 1 absenkte. Das Mittel stieg leicht auf 9,4. Der Wert des Identifikationsteils zeigte sich im Maximum gleichbleibend bei 15 mit erhöhtem Minimum von 4 (Mittelwert 11,6, Stabw. 3,3). Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 3 dargestellt:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	8	44	69	59,75	8,11
Messzeitraum	8	84	105	94,5	7,48
SDI1	8	5	30,75	24,84	8,47
S1	8	0	6,75	4,71	2,4
D1	8	4	13	9,12	3,35
I1	8	1	15	11	4,34
SDI2	8	5	31,5	24,71	8,49
S2	8	0	6,5	3,71	2,48
D2	8	1	13	9,37	3,96
I2	8	4	15	11,62	3,33
SDIdiff	8	-3	2,25	-0,12	1,92

Tab. 3: Deskriptive Statistik Gruppe 1 – Alter in Jahren, Messzeitraum in Tagen, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation, SDIdiff = Differenz SDI-Wert

Die mittlere Differenz des Gesamt-SDI ließ sich auf -0,1 beziffern. Aufgrund der vorgegebenen minimalen Zunahme von drei Punkten wurden diese Probanden von der Auswertung der MRT-Datensätze ausgeschlossen.

Gruppe 2 beinhaltete Probanden, deren Verbesserung im SDI-Score prä- zu postoperativ ≥ 3 betrug. Dies traf auf elf Männer und vier Frauen zu, welche in einem durchschnittlichen Zeitraum von 98,5 Tagen (Min. 91 Tage, Max. 105 Tage) untersucht wurden. Die Teilnehmer hatten ein Alter von durchschnittlich 48,7 Jahren (Min. 29 Jahre, Max. 64 Jahre).

Die präoperative Einteilung der quantitativen Riechstörung von Gruppe 2 wurde analog zur Gesamtstichprobe nach der Zuteilung von Hummel et al. in Diagramm 2 dargestellt:

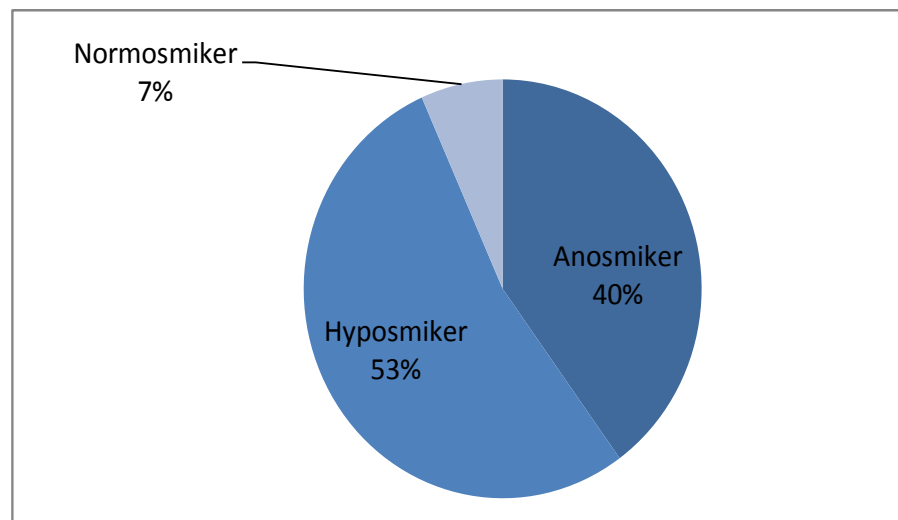


Diagramm 2: Ausprägung des quantitativen Riechvermögens bei Gruppe 2 präoperativ. Zuteilung anhand der alterskorrelierten SDI-Werte nach (Hummel et al. 2007), sechs Anosmiker, acht Hyposmiker, ein Normosmiker

Vor Nasennebenhöhlen-OP erreichten die Probanden im Mittel einen SDI-Wert von 17,5 bei einer Standardabweichung von 11,2. Die Perzeptionsschwelle lag durchschnittlich bei 2,4 (Stabw. 2,4), die Diskrimination bei 7,0 (Stabw. 4,9) und die Werte der Identifikation bei 8,1 (Stabw. 4,8). Hieraus ergab sich für einen Probanden ein normosmisches, für acht Probanden ein hyposmisches und für sechs Probanden ein anosmisches Riechniveau.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der prä- und postoperativen Riechtestung anhand der Einzelmessungen:

Pat.-Nr.	Alter	Messzeitraum	SDI 1	S 1	D 1	I 1	SDI 2	S 2	D 2	I 2	SDI-Diff.
6	29	91	25,25	5,25	12,00	8,00	33,50	8,50	9,00	16,00	8,25
9	47	105	21,50	2,50	11,00	8,00	25,25	2,25	12,00	11,00	3,75
13	60	98	26,00	6,00	10,00	10,00	35,75	7,75	13,00	15,00	9,75
14	46	98	0,00	0,00	0,00	0,00	25,50	1,50	11,00	13,00	25,50
15	58	105	4,00	0,00	0,00	4,00	19,25	1,25	10,00	8,00	15,25
16	35	98	31,00	5,00	11,00	15,00	34,25	7,25	13,00	14,00	3,25
18	49	98	10,00	0,00	1,00	9,00	26,50	3,50	11,00	12,00	16,50
20	50	105	11,00	0,00	6,00	5,00	22,50	4,50	8,00	10,00	11,50
21	58	91	20,00	0,00	10,00	10,00	26,75	5,75	9,00	12,00	6,75
23	46	105	5,00	0,00	2,00	3,00	28,50	2,50	12,00	14,00	23,50
26	54	98	27,25	3,25	12,00	12,00	33,50	4,50	13,00	16,00	6,25
32	40	98	0,00	0,00	0,00	0,00	24,00	4,00	9,00	11,00	24,00
35	44	98	28,75	4,75	10,00	14,00	32,25	7,25	10,00	15,00	3,50
39	64	91	25,00	5,00	9,00	11,00	35,50	6,50	15,00	14,00	10,50
40	51	98	27,50	3,50	11,00	13,00	30,50	4,50	12,00	14,00	3,00

Tab. 4: Ergebnisse der Riechtestung von Gruppe 2 – Alter in Jahren, Messzeitraum in Tagen, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation, SDI-Diff. – Differenz des Gesamtwertes im Riechtest post- zu präoperativ, die Zahlen 1 und 2 kennzeichnen jeweils den Messzeitpunkt

Der Gesamtwert der Riechtestung in der postoperativen Kontrolle lag im Mittel bei 28,9 (Stabw. 5,1). Die minimal erreichte Punktzahl der Probanden stieg von null präoperativ auf 19,25 postoperativ, das Maximum von 31 auf 35,75. Die mittlere gemessene Schwelle betrug drei Monate nach NNH-OP 4,8 (Stabw. 2,3). Die Probanden erreichten bei der Diskriminationstestung durchschnittlich 11,1 Punkte (Stabw. 2,0) und beim Identifikationstest 13,0 Punkte (Stabw. 2,3). Diese Werte sind in Tabelle 5 dargestellt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	15	29	64	48,73	9,49
Messzeitraum	15	91	105	98,47	4,93
SDI1	15	0	31	17,48	11,23
S1	15	0	6	2,35	2,43
D1	15	0	12	7	4,91
I1	15	0	15	8,13	4,79
SDI2	15	19,25	35,75	28,9	5,13
S2	15	1,25	8,5	4,77	2,33
D2	15	8	15	11,13	1,96
I2	15	8	16	13	2,3
SDIdiff	15	3	25,5	11,42	7,86

Tab. 5: Deskriptive Statistik Gruppe 2 – Alter in Jahren, Messzeitraum in Tagen, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation, SDIdiff = Differenz SDI-Wert

Die Ergebnisse des statistischen Vergleichs sind in Tabelle 6 aufgeführt:

Wertepaar	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler MW	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI	Sig. (2-seitig)
SDI 2 – 1	11,42	7,86	2,03	7,07	15,77	0
S 2 – 1	2,42	1,55	0,4	1,56	3,28	0
D 2 – 1	4,13	4,72	1,22	1,52	6,75	0,004
I 2 – 1	4,87	4,1	1,06	2,59	7,14	0

Tab. 6: T-Test bei gepaarten Stichproben für Gruppe 2: SDI 1 und 2, S 1 und 2, D 1 und 2, I 1 und 2, Analyse gepaarter Differenzen, MW – Mittelwert, KI – Konfidenzintervall, Sig. – Signifikanz

Die statistische Auswertung des gesamten SDI-Ergebnisses von Gruppe 2 wies ausschließlich Werte kleiner als das angenommene Signifikanzniveau $p < 0.05$ aus. Dies betraf auch die einzelnen Messwertänderungen bei Schwelle, Diskrimination und Identifikation.

Die postoperative Einteilung der quantitativen Riechstörungen bildet sich in Diagramm 3 ab:

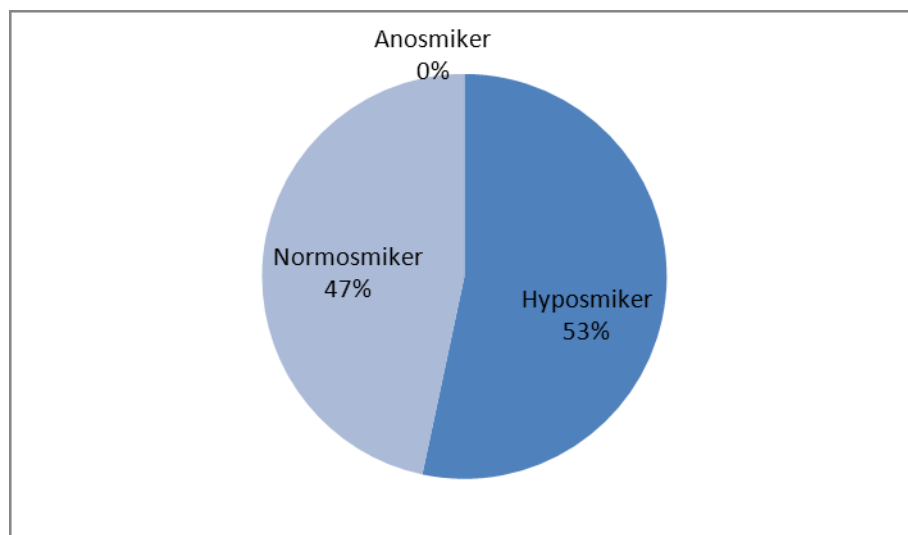


Diagramm 3: Ausprägung des quantitativen Riechvermögens bei Gruppe 2 nach NNH-OP, Zuteilung anhand der alterskorrelierten SDI-Werte nach (Hummel et al. 2007): sieben Normosmiker, acht Hyposmiker

Postoperativ verringerte sich die Zahl der Anosmiker in Gruppe 2 von sechs auf null. Statt einem Probanden zeigten nun sieben ein normosmisches Riechniveau. Hierdurch blieb die absolute Zahl der Hyposmiker gleich. Es verbesserten sich 11 Probanden in Bezug auf das Einteilungsniveau.

Insgesamt wiesen 65 % (15 von 23) der untersuchten Patienten eine signifikante Erhöhung des SDI-Scores auf.

Die Gegenüberstellung beider Gruppen erfolgt in Tabelle 7:

	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl Probanden	8	15
Frauen	1	4
Männer	7	11
Alter (MW) in Jahren	59,8	48,7
U-Zeitraum	94,5	98,5
SDI prä-op (MW)	24,8	17,5
SDI post -op (MW)	24,7	28,9

Tab. 7: Gruppenmerkmale, Gruppe 1 –ohne Verbesserung im SDI, Gruppe 2 – mit Verbesserung im $SDI \geq$ drei Punkte, MW – Mittelwert, U-Zeitraum – Untersuchungszeitraum, prä-op – präoperativ, post-op - postoperativ

6.2 Ergebnis der Auswertung mittels VBM-Methodik

Die Betrachtung morphologischer Veränderungen zentraler Riechstrukturen erfolgte ausschließlich für Probanden der Gruppe 2. Voraussetzung war eine signifikante Verbesserung des SDI-Scores von größer oder gleich drei Punkten.

Die Volumenänderungen der Hirnstrukturen wurden mittels T-Wert für ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ bei einer Clusterschwelle von 28 Voxeln dargestellt. Kleinere Alterationen wurden damit nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt:

Region	Side	MNI coordinates			Z-score	T-score	Cluster size [voxels]
		x	y	z			
Cingulum	R	12	22,5	40,5	4,42	5,85	95
Insula	R	31,5	30	-3	3,62	4,37	53
	R	36	15	-7,5	3,38	3,98	47
Insula	L	-25,5	31,5	-4,5	3,50	4,18	32

Tab. 8: Ergebnisse der Analyse grauer Substanz bei Patienten mit signifikanter Verbesserung des Riechvermögens nach NNH-OP.

Die „MNI-Koordinaten“ entsprechen dem Koordinatensystem von Talairach und Tournoux (1988). Dessen Nullpunkt liegt im Bereich der Commisura anterior.

x-Koordinaten: sagittaler Abstand (positiv = rechte Hemisphäre, negativ = linke Hemisphäre); y-Koordinaten: koronarer Abstand (positiv = anterior, negativ = posterior); z-Koordinaten: axialer Abstand im Bereich der Linie zwischen Commisura anterior und posterior (CA-CP-Linie) (positiv = superior, negativ = inferior). Die Koordinaten weisen jeweils die Stelle mit dem höchsten Z-Wert aus.

Tabelle 8 zeigt Bereiche des zentralen olfaktorischen Nervensystems, an welchen signifikante Veränderungen des Volumens prä- zu postoperativ festgestellt werden konnten. Die Höhe der Änderung wurde in direkter Korrelation durch den T-Score ausgedrückt.

Die Volumenänderungen waren im Bereich des rechten Cingulums am höchsten (T-Score 5,9). In den Kerngebieten der rechten und linken Insula wurden die positiven Volumenveränderungen mit einem T-Wert von jeweils 4,3 bzw. 4,0 in der rechten Insula gemessen. Das Ausmaß der Veränderungen betrug an der linken Insula nach T-Score 4,2.

Die stärksten strukturellen Unterschiede des olfaktorischen Systems wurden somit rechtsdominant im anterioren Cingulum nachgewiesen.

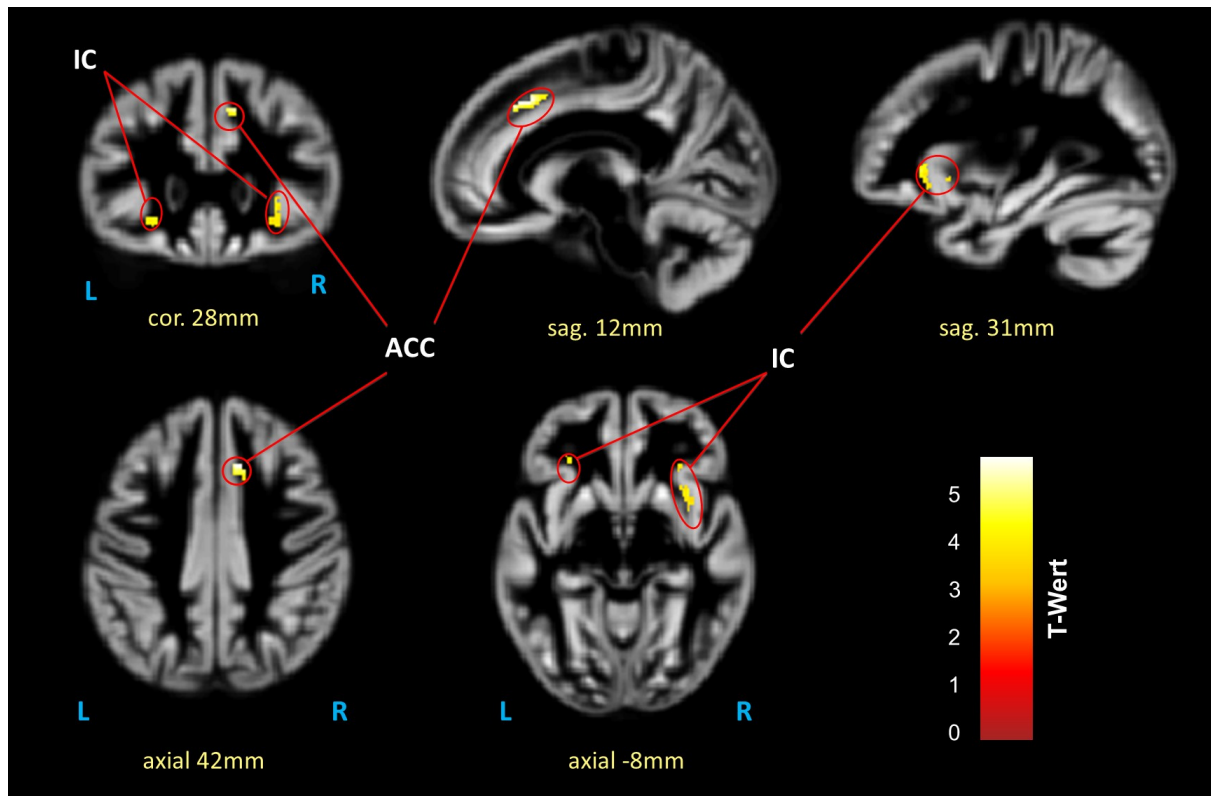


Abb. 2: Zunahme der GM bei Patienten bei Patienten mit signifikanter Verbesserung des Riechvermögens nach NNH-OP.

Die Abbildung zeigt einen koronaren, zwei sagittale und zwei axiale Schnitte. Die Angaben in Millimetern beziehen sich auf das MNI-Koordinatensystem. Die Farbintensität stellt das Ausmaß der Volumenzunahme anhand der Höhe des T-Wertes dar.

Abkürzungen: ACC – anteriores Cingulum, IC - Inselcortex

Abbildung 2 weist die Lokalisationen der Volumenänderungen mit einer Farbabstufung des T-Scores aus. Die Areale sind hierbei auf ein Standardgehirn projiziert. Die Untersuchungen zeigten anhand der in Abbildung 2 und Tabelle 8 aufgeführten Daten Volumenzunahmen in olfaktorischen Kortexarealen.

7 Diskussion

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie werden in den bisher bestehenden wissenschaftlichen Stand eingeordnet und diskutiert. Hierzu wird die Diskussion analog zum Ergebnisteil in einen Abschnitt zur Riechtestung und in einen Abschnitt zur Volumetrie unterteilt. Es erfolgt eine kritische Betrachtung der Methodik der Datensatzauswertung und der Studiendurchführung, um daraufhin eine Gesamtschau herzustellen.

7.1 Ergebnisse der Riechtestung

Bei den Ergebnissen der SDI-Testung wird ein Vergleich mit anderen Studien hergestellt, welche den Effekt einer Nasennebenhöhlen-Operation auf das Riechvermögen der Patienten/Probanden untersuchten.

Allgemein lässt der SDI-Score aufgrund der in der Studie von Hummel et. al unterlegten großen Population (über 3000 Probanden) eine gute Einteilung und Überprüfung des quantitativen Riechvermögens zu (Hummel et al. 2007).

Die vorliegende Studie zeigte bei 65% der Probanden ein signifikant verbessertes Riechvermögen (minimaler Anstieg um drei Punkte im SDI-Test). Lediglich zwei Probanden (9%) hatten eine signifikante Verschlechterung (minimaler Abfall um drei Punkte im SDI-Test). Die Riechleistung von sechs Probanden war drei Monate postoperativ unverändert (26%).

In Tabelle 9 sind ausgewählte Studien zum Therapieerfolg nach FESS in Bezug auf das Riechvermögen dargestellt. Es wird auf Ätiologie, Riechtestung, Stichprobenbeschreibung, Messzeitpunkte und Ausmaß der Verbesserung eingegangen:

Studie	Ätiologie der Riechstörung	Riechtest	Stichprobe	Altersschnitt in Jahren	Messzeitpunkte in Monaten	Anteil/Anzahl verbesserter Probanden
Min et al.	chronische paranasale Sinusitis	Butanol-Schwelle	80	24	1, 6, 12	12 Prozent weniger mit Riecheinschränkung
Delank et al.	chronische Sinusitis	Fragebogen, Schwelle, Diskrimination	115	44	2-3	70% verbessert
Federspil et al.	Polyposis nasi	SDI	52	47	1, 3, 6	43% Normosmiker
Jiang et. al	chronische Rhinosinusitis	Symptom-Score, Schwelle, UPSIT	70	44		6 nicht signifikant
Pade et al.	chronische Rhinosinusitis, Polyposis nasi	Identifikationstest des SDI	356	41		4 23% verbessert
Litvack et. al	chronische Rhinosinusitis	SIT	111	48		Verbesserung Anosmiker, 12 nicht bei Hyposmikern
Olsson et al.	bilaterale Polyposis nasi	Schwellentest, Tagebuch, subjektiver Score für Riechen und Geschmack	160	50		signifikante Verbesserung der Riechschwelle
Konstantinidis et al.	Polyposis nasi	SDI	27	42		12 74% verbessert
Schriever et al.	Polyposis nasi, chronische Rhinosinusitis	Identifikationstest des SDI	113	50	3,5, 12	19% verbessert ($\geq +3$ Punkte)
Eigene Studie	chronische Sinusitis, Polyposis nasi	SDI	23	53		3 65% verbessert ($> +3$ Punkte)

Tab. 9: Olfaktorisches Outcome nach FESS – Gegenüberstellung verschiedener Studien, SIT – Smell Identification Test, (Min et al. 1995, Delank und Stoll 1998, Federspil et al. 2008, Jiang et al. 2008, Pade und Hummel 2008, Schriever et al. 2013, Litvack et al. 2009, Olsson und Sjöjarne 2010)

Im Allgemeinen zeigt Tabelle 9 das heterogene Bild, welches die bisherige Forschung auf diesem Gebiet liefert. Die Beobachtungen reichen von hohen Verbesserungsraten zu Studien mit kleineren Effekten oder sogar postoperativen Beeinträchtigungen.

Für die genaue Einordnung werden zunächst Studien betrachtet, welche zur Riechtestung den hier verwendeten SDI-Score bzw. einzelne Testabschnitte davon erhoben.

Untersuchungen mit komplettem SDI-Riechtest führten Federspil et. al. (52 Probanden, sechs Monate follow-up) sowie Konstantinidis et al. (26 Patienten, 1Jahr follow-up) durch. Als Ätiologie der Riechstörung wiesen die Probanden beider Studien eine Polyposis nasi auf (Federspil et al. 2008, Konstantinidis et al. 2010).

Bei Federspil et al. stellte sich eine progrediente Zunahme des Riechvermögens sechs Monate postoperativ heraus. Die Probanden erreichten präoperativ im Median 15,4 Punkte, nach drei Monaten 22,8 Punkte und nach sechs Monate postoperativ 27,0 Punkte in der Riechtestung. Alle Teile des Tests zeigten einen Abfall der Punktzahl kurz nach Operation mit einem

folgenden Anstieg bis sechs Monate postoperativ. 43% der Teilnehmer konnten zum Endpunkt einem normosmischen Riechniveau zugeordnet werden (Federspil et al. 2008).

In der vorliegenden Studie waren 53% der untersuchten Probanden am postoperativen Messzeitpunkt Normosmiker.

Konstantinidis et al. zeigten eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens im SDI bei 74% der Probanden. Eine Zunahme von sechs oder mehr Punkten galt als signifikant. Die Populationsgröße und die Verbesserungsrate (65%) stellen sich vergleichbar dar, jedoch wurden lediglich Probanden mit Polyposis nasi untersucht (Konstantinidis et al. 2010).

Die Ätiologie der Riechstörung war im aktuellen Fall kein Einschlusskriterium. Die Ergebnisse der Riechtestung unserer Studie sind im Bereich der beiden oben analysierten Studien angesiedelt.

Pade et al. und Schriever et. al überprüften das olfaktorische Outcome nach FESS jeweils u.a. mit dem Identifikationstest des SDI (Pade und Hummel 2008, Schriever et al. 2013).

Die Studie von Pade et al. umfasste 356 Probanden in einem follow-up von vier Monaten. 206 Probanden erhielten eine sinunasale Operation und konnten postoperativ gemessen werden. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei 23% der Probanden, eine gleichbleibende Riechleistung bei 68% und eine Minderung bei 9% (Pade und Hummel 2008). Schriever et. al (113 Probanden) wiesen ein Jahr postoperativ bei 19% eine signifikante Verbesserung (≥ 3 Punkte im Identifikationstest) nach (Schriever et al. 2013).

Pade et al. verwendeten als Schwelle zur Annahme einer Verbesserung des Riechvermögens eine Zunahme von 3 Punkten im Identifikationstest des SDI (Pade und Hummel 2008).

Somit kann ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit nur annähernd erfolgen, da sich die Riechverbesserung lediglich auf die überschwellige Riechleistung in Form der Identifikation bezieht. Es zeigte sich eine Äquivalenz der Verschlechterungsrate (9%), welche allgemein im Bereich des aktuellen Forschungsstandes lag.

Die Verbesserung von 65% der Probanden bestand in unserer Studie nicht ausschließlich aus dem Ergebnis der Identifikationstestung. Die Leistungen der Schwellen- und Diskriminationstestung flossen mit ein. Es wurde postoperativ für jeden Testabschnitt eine signifikante Verbesserung nachgewiesen ($p < 0,05$) (s. Tab. 6, S. 33). Dabei konnte jedoch auch ein Proband, dessen Schwellentest sich um min. drei Punkte erhöhte, eine signifikante Verbesserung erreichen. Dies war unabhängig von seiner überschwelligen Riechleistung.

Für den in dieser Studie gewünschten Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des Riechvermögens zur Untersuchung struktureller Veränderungen zentraler olfaktorischer Areale reicht diese Aussage aus.

Auch Studien, welche zur Quantifizierung einer Einschränkung des Riechvermögens nicht den SDI-Score verwendeten, kamen zu verbesserten Ergebnissen nach Nasennebenhöhlen-Operation.

Zu nennen sind hier unter anderem die Arbeiten von Min et al., Klimek et al. und Delank et al. (Min et al. 1995, Klimek et al. 1997, Delank und Stoll 1998).

In einer Population von 80 Patienten stellten Min et al. signifikante Verbesserung der Riechschwelle für Butanol bei einem Jahr follow-up fest (Min et al. 1995). Klimek et al. wiesen eine Verbesserung der Ergebnisse im Connecticut-Riechtest bei 6 Monaten follow-up nach (Klimek et al. 1997). Delank et al. beobachteten eine Verbesserungsrate von 70% bei 115 untersuchten Patienten (Delank und Stoll 1998).

Eine Multicenterstudie von Olsson et al. wies bei 160 Probanden in einer zweiwöchigen Nachuntersuchung mittels Butanol-Schwellentest niedrigere Werte nach, unabhängig von Geschlecht und Anzahl der Voroperationen (Olsson und Stjerne 2010).

Somit zeigt sich, dass die in unserer Studie gemessenen Verbesserungen des quantitativen Riechvermögens nicht von dem verwendeten Riechtest abhängig sind.

Nur wenige Studien konnten bisher keinen Effekt einer Nasennebenhöhlen-Operation auf das Riechvermögen nachweisen. Zu nennen sind hier die Arbeiten von Jiang et al. aus 2008 und Litvack et al. aus 2009.

In der Studie von Jiang et al. (70 Probanden mit chronischer Rhinosinusitis) zeigte sich sowohl mittels UPSIT als auch mit einem Alkohol-Schwellentest und aus subjektiver Patientensicht keine signifikante Verbesserung. Im Vergleich zur vorliegenden Studie wurden nur Probanden mit schwer therapierbarer Rhinosinusitis eingeschlossen. Der Messzeitpunkt lag bei sechs Monaten postoperativ (Jiang et al. 2008).

Litvack et al. beschrieben in ihrer Studie keine signifikante Verbesserung des Riechvermögens bei Hyposmikern, jedoch eine signifikante Verbesserung für Anosmiker. Es wurde ein Identifikationstest bei einem Jahr follow-up verwendet (Litvack et al. 2009).

Die Messzeitpunkte lagen sechs und zwölf Monate postoperativ und somit außerhalb des in unserer Studie betrachteten Bereiches. Zu beachten ist weiterhin, dass eine signifikante Verbesserung v.a. bei Patienten mit Polyposis nasi auftrat (Litvack et al. 2009, Pade und

Hummel 2008). Bei den hier untersuchten Probanden wurde die Ätiologie der Riechstörung nicht berücksichtigt. Unabhängig von der Einordnung der quantitativen Riechstörung wurde lediglich die Verbesserung der Probanden im absoluten Wert betrachtet. Bei einer Gruppengröße von 111 Probanden in der Studie von Litvack et al. (im Gegensatz zu 23 untersuchten Probanden aktuell) kann der Effekt jedoch auch eine falsch positive Messung bei zu kleiner Stichprobengröße darstellen. Interessant bleibt die Feststellung, dass die Anwendung topischer Steroide keinen Einfluss auf eine mögliche Verbesserung des Riechvermögens zeigte (Litvack et al. 2009). Eine Beeinflussung durch die mögliche ambulante Gabe oder das im postoperativen Protokoll dieser Studie verwendete Nasonex®-Spray erscheint als unwahrscheinlich.

Die Probanden wurden in unserer Studie nicht nach den Merkmalen Alter, Geschlecht, Anzahl der Voroperationen oder Raucher vs. Nichtraucher differenziert. Die zu diesen Fragestellungen bisher durchgeführten Studien zeigten für oben genannte Kategorien keinen Einfluss auf die Ergebnisse nach FESS. Ein negativer Einfluss auf die Ergebnisbewertung war somit nicht zu erwarten (Olsson und Stjarne 2010, Pade und Hummel 2008).

Einige Untersuchungen zeigen in der Dynamik der Riechleistungsänderungen zunächst eine Verschlechterung direkt postoperativ (Klimek et al. 1997, Federspil et al. 2008). Danach tritt eine Verbesserung ein, welche in der Studie von Klimek et. al drei Monate nach Intervention ihren Höhepunkt erreicht (Klimek et al. 1997).

Somit sind die in dieser Studie verwendeten postoperativen Messzeitpunkte von durchschnittlich 97 Tagen zur Messung der Verbesserung und der damit angenommenen Korrelation zum Volumen der zentralen Riechstrukturen als passend einzuordnen.

Zusammenfassend bilden die gewonnenen Ergebnisse der Riechtestung den derzeitigen Forschungsstand bei den Ergebnissen nach Nasennebenhöhlen-Operationen im Bereich des Riechvermögens ab. Mit dem follow-up von drei Monaten postoperativ wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zeitpunkt gewählt, an dem sich das Riechvermögen der Probanden postoperativ gebessert hatte. Die Fragestellung nach morphologischen Veränderungen des olfaktorischen Systems konnte damit gut untersucht werden.

7.2 VBM-Methodik

Für eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Datensätze wurden alle Messungen am gleichen MRT-Scanner mit der Feldstärke 3 Tesla durchgeführt. Dies erfüllt eine zentrale Anforderung, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern (Tittgemeyer und von Cramon 2004).

Die von Littmann et. al beschriebenen Interferenzen durch unterschiedliche Positionen des Probanden im MRT minimierten sich durch genaue Positionierung des Patientenkopfes in der Spule (Littmann et al. 2006). Der Kopf wurde durch Schiebelöcher fixiert und Lageänderungen somit begrenzt. Die oben beschriebene Ausrichtung der Masken an 3D-Planungsskizzen mittels AC/PC-Winkelung (Achse zwischen Commissura anterior und posterior des Gehirns) wurde gleichermaßen bei allen Probanden durchgeführt.

Ridgway et. al stellten 2008 zehn Regeln auf, welche bei VBM-Studien zu beachten sind und im Folgenden mit betrachtet werden (Ridgway et al. 2008). Eine Umsetzung dieser Empfehlungen wurde innerhalb der vorliegenden Studie bestmöglich versucht.

Zunächst ist anzubringen, dass es im Zusammenhang mit vorangegangenen Studien zu Volumenänderungen der zentralen Geruchsinnesverarbeitung bereits einige Studien aus unserer Arbeitsgruppe gibt. Hierzu zählen die Studien zu den Volumenverhältnissen bei Hyposmie (Bitter et al. 2010b), Anosmie (Bitter et al. 2011a, Bitter et al. 2010a) und Parosmie (Bitter et al. 2011b). Die Verwendung der VBM zur Beleuchtung der Korrelation zwischen Volumen und verbessertem Riechvermögen erscheint dadurch als sinnvoll.

Zur VBM wurden von Tittgemeyer et. al einige Kritikpunkte geäußert, welche grundlegend die Einordnung und Vergleichbarkeit derartiger Studien beleuchten. Das betrifft beispielsweise Probleme der richtigen Segmentation. Die Genauigkeit der Zuordnung eines Voxels zu den Gewebetypen GM, WM und CSF wird durch Teilvolumeneffekte und Isointensitäten erschwert (Tittgemeyer und von Cramon 2004).

In der vorliegenden Studie wurden zur Auswertung die Matlab-Pakete SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und VBM8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) mit voreingestellten Standardparametern für alle Datensätze gleichermaßen verwendet. Eine korrekte Segmentierung ist jedoch auch

hierdurch nicht für alle Datensätze gewährleistet, da Teilvolumeneffekte und Isointensitäten unabhängig davon bei jedem Datensatz auftreten.

Bei Verwendung verschiedener Filter kommt es zu unterschiedlichen Ergebnissen der Zuordnung und damit des gemessenen Volumens (Jones et al. 2005). In dieser Studie kam bei allen Datensätzen ein Gaußfilter der Halbwertsbreite 8mm (FWHM) bei allen Datensätzen zum Einsatz.

Die Auswahl des Referenzraumes hat Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien (Senjem et al. 2005). Bei der Inter-Subjekt-Normalisierung wurde für die prä- und postoperativen Bilder jeweils das Standardgehirn MNI152 (Montreal Neurological Institute, Montreal, Kanada) gewählt. Ein Vergleich zu anderen Studienergebnissen ist somit nur unter Beachtung dieser Grundlage zu ziehen.

Als allgemeine Grenzen bei der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der VBM-Methode sind unterschiedliche Varianten der Gyri- und Sulci-Verteilung zu beachten. Makroanatomisch lässt sich keine Verbindung zur Zytoarchitektur der untersuchten Regionen feststellen. Alterationen der physiologischen Umgebung und Medikamenteneinnahme der Probanden sind weitere Störfaktoren, welche nur begrenzt beeinflusst werden können (Amunts et al. 2007, Tittgemeyer und von Cramon 2004). Hier sei v.a. die Applikation von systemischen Steroiden genannt.

In Sonderfällen konnte eine orale Gabe von Steroiden bei den Probanden ambulant nicht ausgeschlossen werden. In unserer Klinik erfolgte lediglich die Gabe eines nasalen Kortikoids postoperativ.

Zu den physiologischen Einflüssen zählen vor allem der Hormonstatus, die Perfusion des Gehirns und der Hydratationszustand des Probanden (Tittgemeyer und von Cramon 2004). Diese Faktoren sind jedoch auch durch aufwendigste Kontrollen als Störfaktoren nicht vollständig auszuschließen, sodass sie in jeder bildgebenden Studie beachtet werden müssen.

Zusammenfassend ist die Auswertung der Datensätze für unsere Fragestellung mittels VBM als passend zu betrachten. Die Standardisierung des Verfahrens bei der Datenakquisition und Auswertung gab die Grundlage zur Reproduzierbarkeit und sicherte die Reliabilität der Ergebnisse.

7.3 Ergebnisse der VBM-Auswertung

Ein vergrößertes Volumen nach Intervention konnte im Bereich des rechten ACC sowie der Insula beidseits dargestellt werden. Die Veränderungen betrafen am stärksten das rechte anteriore Cingulum (T-Wert 5,9) und waren auch an der Insula rechtsbetont (T-Wert rechts 4,3 und 4,0, links 4,2).

Beide Areale zählen zum sekundären olfaktorischen Kortex (Doty 2009, Gottfried 2006). Sie dienen der multimodalen Integration von Sinnesreizen und deren affektiver Bewertung (Small und Prescott 2005, Savic et al. 2000, Plailly et al. 2007).

Die Insula kommt weiterhin als Ort des „Bewusstwerdens“ von olfaktorischen Reizen in Betracht (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Auch gilt sie als Ort der emotionalen Verarbeitung von Sinnesreizen und zeigt eine Volumenminderung bei verschiedenen Demenzformen. Hierzu zählen Alzheimer-Demenz (Wang et al. 2010), kortikobasale Demenz und frontotemporale Demenzformen (Pardini et al. 2009), welche gleichzeitig mit Riechstörungen vergesellschaftet sein können.

Die präoperativ durchgeführten neuropsychologischen Testverfahren dienten dem Ausschluss derartiger Störfaktoren.

Bei VBM-Studien zu den Volumina der olfaktorischen Verarbeitungszentren lag der Schwerpunkt bislang in der Analyse der kausalen Zusammenhänge mit Störungen dieses Systems. Das betrifft Anosmie, Hyposmie und Parosmie.

In den Studien von Bitter et al. wurden jeweils Atrophien im Bereich der auch in der aktuellen Arbeit auffälligen Strukturen (ACC, Insula) und darüber hinaus festgestellt (Bitter et al. 2010a, Bitter et al. 2010b). Bitter et. al konnten 2010 in einer Studie mit Anosmikern Reduktionen der GM in verschiedenen Regionen des sekundären olfaktorischen Kortex nachweisen. Es zeigten sich die höchsten Differenzen zu Normosmikern am ACC und kleinere Atrophien der anterioren Insula. Das Ausmaß der Unterschiede korrelierte mit der Dauer der Schädigung (Bitter et al. 2010a).

Diese Ergebnisse konnten in einer Untersuchung an Hyposmikern bestätigt werden. Eine signifikante Reduktion der GM fand sich an ACC, Insula, OFC, Cerebellum, Gyrus fusiformis, Precuneus und PC. Weiterhin konnte gleichzeitig auch eine Abnahme der WM in regionalem Bezug gezeigt werden (Bitter et al. 2010b).

Erweiternd wurden olfaktorische Areale bei Parosmie untersucht. Auch hier zeigten sich Volumenreduktionen an bereits genannten Strukturen (Bitter et al. 2011b).

Eine Volumensteigerung wurde in den Studien jeweils nicht beobachtet. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf mögliche Kompensationsmechanismen des Gehirns bei gestörter peripherer Wahrnehmung.

Zusammenfassend ist somit von einer Assoziation des Volumens zentraler olfaktorischer Strukturen mit der Qualität und Sensitivität der Geruchspitze auszugehen. Die Bereiche der Volumenänderungen nach Funktionsverlust und deren in dieser Studie untersuchten Wiedererlangung gleichen sich in der Lokalisation. Das bestärkt die Hypothese der direkten Korrelation zwischen Riechvermögen und Volumen der an der Wahrnehmung und Verarbeitung beteiligten zentralnervösen Strukturen. Weiterhin kann in dem Volumenzuwachs des ACC und der Insula ein weiterer Hinweis auf die Plastizität zerebraler Strukturen gesehen werden.

7.4 Gesamtschau

Ziel der Arbeit war eine mögliche Korrelation zwischen dem Volumen der GM zentraler Riechstrukturen und einer Verbesserung des Riechvermögens nach NNH-OP zu untersuchen. Dies gelang mittels SDI-Test zur Objektivierung der Riechleistung und der VBM-Auswertung von MRT-Datensätzen prä- und drei Monate postoperativ.

In der Gesamtschau ergibt sich eine signifikante Korrelation der Riechverbesserung mit einer Volumenzunahme in Kerngebieten des olfaktorischen Systems, im vorliegenden Fall im Bereich der Insula beidseits und des ACC rechts.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits diskutiert, wurden die jeweiligen Messmethoden korrekt auf die vorliegende Untersuchung und für alle Probanden nach demselben dargelegten Schema angewendet.

Riechminderungen finden sich auch als Frühsymptome bei idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und Alzheimer Demenz (AD) (Hawkes 2006, Albers et al. 2006, Djordjevic et al. 2008, Brodoehl et al. 2012). Beeinflussungen der Messergebnisse durch psychiatrische Erkrankungen, Händigkeit der Probanden oder Medikamente konnten weitestgehend ausgeschlossen werden. Eine vollkommene Überwachung aller die Messergebnisse beeinflussenden Faktoren war v.a. durch die zwischenzeitliche ambulante Behandlung der Probanden nicht möglich.

Der Umfang der Studie mit 15 untersuchten Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 49 Jahren vor und nach NNH-OP bewegt sich im Bereich anderer Studien auf diesem Gebiet. Die longitudinale Studie zur Volumenzunahme des OB von Gudziol et. al bei Behandlung der chronischen Rhinosinusitis umfasste 19 Probanden im Vergleich zu 18 Kontrollen. Die Probanden hatten hier ein mittleres Alter von 53 ± 11 Jahren (Gudziol et al. 2009).

Das follow-up von drei Monaten postoperativ wurde in beiden Studien gleich gewählt, da vorangegangene Studien für diesen Zeitraum den größten Effekt auf die Riechperformance zeigten (Blomqvist et al. 2001, Klimek et al. 1997).

In der Grundlage baut die Zielstellung der Arbeit auf Ergebnissen von Cummings et. al auf. Diese zeigte Volumenverluste des OB bei Ratten durch unilaterale nasale Okklusion mit Wiederzunahme nach 40 Tagen normaler Stimulation durch Wiederherstellung des nasalen

Luftflusses (Cummings et al. 1997). Studien zur Reversibilität kortikaler Volumenverluste bei Tieren waren zur Zeit der Untersuchung nicht bekannt.

Es konnte beim Menschen bereits ein Zusammenhang zwischen Riechvermögen und Kortexdicke olfaktorischer Areale (bspw. rechter medialer OFC und rechte Insula) festgestellt werden (Frasnelli et al. 2010).

Auch für weitere Systeme der Verarbeitung von Sinnesreizen im ZNS wurde eine Korrelation zwischen der Größenausprägung beteiligter Areale und dem Ausmaß des Inputs gezeigt. Dies gilt z.B. für den auditorischen Kortex von Musikern (Bermudez et al. 2009) sowie für höhere visuelle und motorische Areale (Gaser und Schlaug 2003).

Durch die hier dargelegten Befunde stellt sich somit die Frage der Grundlage für die gezeigten Volumenänderungen.

Zunächst ist an dieser Stelle die lebenslange Neurogenese olfaktorischer Rezeptorneurone zu nennen (Nibu 2002). Weiterhin ist eine hohe Plastizität des olfaktorischen Systems bekannt, welche von Wilson et. al in Kurzzeit- und Langzeit-Plastizität unterteilt wird. Zur kurzzeitigen Anpassung dienen demnach Anpassungsprozesse des OB und PC. Langfristig erfolgen Änderungen im Bereich der ORN, der Mitralzellen des OB und im PC. Auf mikroskopischer und physiologischer Ebene laufen Prozesse der Regulierung von Zelltod und Differenzierung ab. Diese zeigen sich beeinflussbar durch Geruchsexposition (Wilson et al. 2004). Die adulte Neurogenese durch Neuroblasten der subventrikulären Zone am OB sowie der subgranulären Zone im Bereich des Hippocampus konnte nachgewiesen werden (Whitman und Greer 2009).

Durch eine Operation der Nasennebenhöhlen wird v.a. der Luftfluss zu den Fila olfactoria wiederhergestellt (Kappe et al. 2008, Mann und Gosepath 2005, Bitter et al. 2010a). Somit ist eine Geruchsexposition wieder möglich. Lokale Entzündungsprozesse, welche einen Einfluss auf die Zusammensetzung und Funktion des olfaktorischen Epithels haben, werden supprimiert. Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Reparationsmechanismen kann eine Erhöhung des Volumens zentraler Riechstrukturen erklärt werden.

Der Nachweis von Volumenänderungen an weiteren Strukturen könnte durch eine Erhöhung der Teilnehmerzahl gelingen. Studien zu einer Atrophie olfaktorischer Areale zeigten Volumenänderungen außerhalb von Insula und ACC (Bitter et al. 2010b, Bitter et al. 2010a).

Auch ein niedrigeres Durchschnittsalter könnte signifikantere Ergebnisse erbringen, da die Riechleistung sowie die Volumina olfaktorischer Areale mit dem Alter korrelieren (Good et al. 2001).

Bei der Lokalisation ist vor allem auf Bereiche zu achten, die bei Riechminderung eine Volumenreduktion gezeigt haben. Hierzu zählen beispielsweise OFC, Precuneus und Cerebellum bei Hyposmikern, sowie der mediale und dorsolaterale präfrontale Kortex bei Anosmikern (Bitter et al. 2010a, Bitter et al. 2010b).

8 Schlussfolgerung

Die angenommene Hypothese der Reversibilität von Atrophien im Bereich zentraler Riechstrukturen konnte bestätigt werden. Diese befanden sich in den gleichen Arealen wie die Reduktionen bei Einschränkungen des Riechvermögens. Im Bereich der GM des rechten ACC und der Insula beidseits kam es zu den beschriebenen signifikanten Volumenerhöhungen.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die gezeigten Differenzen beispielsweise nur bei einer Verbesserung des Riechvermögens nach Behandlung sinunasaler Dysosmien auftreten oder auch bei Riechstörungen anderer Ätiologie. Hierzu ist es jedoch nötig, signifikante Unterschiede der Alterationsmuster an den zentralen Riechstrukturen und deren Rolle bei der jeweiligen Pathologie zu klären.

Auch wäre eine Korrelationsanalyse hilfreich, bei der gleichzeitig zu den Volumeneffekten von höheren kortikalen Arealen auch der OB untersucht wird.

9 Literaturverzeichnis

- Albers MW, Tabert MH, Devanand DP. 2006. Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 6 (5):379-386.
- Allantaz F, Cheng DT, Bergauer T, Ravindran P, Rossier MF, Ebeling M, Badi L, Reis B, Bitter H, D'Asaro M, Chiappe A, Sridhar S, Pacheco GD, Burczynski ME, Hochstrasser D, Vonderscher J, Matthes T. 2012. Expression profiling of human immune cell subsets identifies miRNA-mRNA regulatory relationships correlated with cell type specific expression. *PLoS One*, 7 (1):e29979.
- Amsterdam JD, Settle RG, Doty RL, Abelman E, Winokur A. 1987. Taste and smell perception in depression. *Biol Psychiatry*, 22 (12):1481-1485.
- Amunts K, Schleicher A, Zilles K. 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex--more than localization. *Neuroimage*, 37 (4):1061-1065; discussion 1066-1068.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11 (6 Pt 1):805-821.
- Ashburner J, Friston KJ. 2005. Unified segmentation. *Neuroimage*, 26 (3):839-851.
- AWMF. 2007. Leitlinie Riechstörungen.
- Bauknecht HC, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Goktas O. 2010. [Olfactory dysfunction: correlation of olfactory bulb volume on MRI and objective olfactometry]. *Rofo*, 182 (2):163-168.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561-571.
- Behrbohm H, Kaschke, O. , Nawka, T. 1997. Komplikationen bei der endoskopischen Chirurgie der Nasennebenhöhlen. *Endoskopische Diagnostik und Therapie in der HNO*. Stuttgart, Jena, Ulm: Gustav Fischer Verlag, 91 - 96.
- Bermudez P, Lerch JP, Evans AC, Zatorre RJ. 2009. Neuroanatomical correlates of musicianship as revealed by cortical thickness and voxel-based morphometry. *Cereb Cortex*, 19 (7):1583-1596.
- Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. 1987. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec*, 218 (1):73-87.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O, Gaser C. 2010a. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses*, 35 (5):407-415.
- Bitter T, Bruderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2010b. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347:42-47.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011a. Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz bei Anosmikern. *HNO*, 59 (3):248-254.
- Bitter T, Siegert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011b. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, 177:177-182.
- Björn Rasch MF, Wilhelm Johann Hofmann, Ewald Naumann. 2009. Quantitative Methoden 1. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. Springer Berlin Heidelberg, 3:249.
- Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P. 2001. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 107 (2):224-228.
- Bonfils P. 2007. Evaluation of the combined medical and surgical treatment in nasal polyposis. I: functional results. *Acta Otolaryngol*, 127 (4):436-446.

- Brabec J, Rulseh A, Hoyt B, Vizek M, Horinek D, Hort J, Petrovicky P. 2010. Volumetry of the human amygdala - an anatomical study. *Psychiatry Res*, 182 (1):67-72.
- Brodoehl S, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redecker C. 2012. Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-Tesla magnetic resonance imaging. *Mov Disord*, 27 (8):1019-1025.
- Burmeister HP, Bitter T, Heiler PM, Irintchev A, Frober R, Dietzel M, Baltzer PA, Schad LR, Reichenbach JR, Gudziol H, Guntinas-Lichius O, Kaiser WA. 2012. Imaging of lamination patterns of the adult human olfactory bulb and tract: in vitro comparison of standard- and high-resolution 3T MRI, and MR microscopy at 9.4 T. *Neuroimage*, 60 (3):1662-1670.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42 (2):498-502.
- Cummings DM, Henning HE, Brunjes PC. 1997. Olfactory bulb recovery after early sensory deprivation. *J Neurosci*, 17 (19):7433-7440.
- Dade LA, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Evans AC. 1998. Human brain function during odor encoding and recognition. A PET activation study. *Ann N Y Acad Sci*, 855:572-574.
- Damm M. 2009. Sinunasale Dysosmien. In: Hummel T, Welge-Luessen A, Hrsg. Riech- und Schmeckstörungen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, 61-76.
- Damm M, Eckel HE, Jungehulsing M, Hummel T. 2003. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112 (1):91-97.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Huttenbrink KB, Hummel T. 2004. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO*, 52 (2):112-120.
- Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, Riga M, Tripsianis G, Simopoulou M, Nikolettos N. 2009. Improvement of olfaction after endoscopic sinus surgery in smokers and nonsmokers. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 118 (1):13-20.
- Delank KW, Stoll W. 1998. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology*, 36 (1):15-19.
- Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. 2008. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 29 (5):693-706.
- Doty RL. 2009. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*, 29 (1):74-81.
- Federspil PA, Wilhelm-Schwenk R, Constantinidis J. 2008. Kinetics of olfactory function following endonasal sinus surgery for nasal polyposis. *Rhinology*, 46 (3):184-187.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3):189-198.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 2000. Mini-Mental-Status-Test: MMST; Deutschsprachige Fassung: J. Kessler. Beltz Test.
- Frasnelli J, Lundstrom JN, Boyle JA, Djordjevic J, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp Brain Res*, 201 (1):1-11.
- Gaser C. 2005. Morphometrie. In: Walter H, Hrsg. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer Verlag, 89-104.
- Gaser C, Schlaug G. 2003. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci*, 23 (27):9240-9245.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14 (1 Pt 1):21-36.
- Gottfried JA. 2006. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:44-69.

- Gottfried JA. 2010. Central mechanisms of odour object perception. *Nat Rev Neurosci*, 11 (9):628-641.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. 2002. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 22 (24):10819-10828.
- Gottfried JA, Smith AP, Rugg MD, Dolan RJ. 2004. Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron*, 42 (4):687-695.
- Gudziol H, Rahneberg K, Burkert S. 2007. [Anosmics are more poorly able to taste than normal persons]. *Laryngorhinootologie*, 86 (9):640-643.
- Gudziol V, Buschhuter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. *Brain*, 132 (Pt 11):3096-3101.
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H. 2009. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 9 (12):1773-1779.
- Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134 (6):621-624.
- Hautzinger M. 1991. [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt*, 62 (11):689-696.
- Hawkes C. 2006. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:133-151.
- Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T. 2004. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol*, 18 (1):29-33.
- Hosemann W, Schwab N, Praetner L, Breme K, Beule A, Kaftan H. 2003. [Extended outcome assessment in endonasal sinus surgery]. *Laryngorhinootologie*, 82 (5):341-346.
- Hummel T, Huttenbrink KB. 2005. [Olfactory dysfunction due to nasal sinus disease. Causes, consequences, epidemiology, and therapy]. *HNO*, 53 Suppl 1:S26-32.
- Hummel T, Welge-Luessen A. 2006. Assessment of olfactory function. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:84-98.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. G. Thieme.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264 (3):237-243.
- Hummel T, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Schaal B, Buschhuter D. 2011. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Exp Brain Res*, 214 (2):285-291.
- Hummel T, Klimek L, Welge-Lussen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. 2000. [Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders]. *HNO*, 48 (6):481-485.
- Hummel T, Fliessbach K, Abele M, Okulla T, Reden J, Reichmann H, Wullner U, Haehner A. 2010. Olfactory fMRI in patients with Parkinson's disease. *Front Integr Neurosci*, 4:125.
- Hüttenbrink K. 2008. Einleitung. In: Hummel T, Welge-Lüssen, A., Hrsg. Riech- und Schmeckstörungen - Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart: Thieme, 1 - 2.
- Jiang RS, Lu FJ, Liang KL, Shiao JY, Su MC, Hsin CH, Chen WK. 2008. Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*, 22 (4):445-448.

- Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. 2005. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage*, 26 (2):546-554.
- Kappe T, Papp J, Rozsasi A, Leiacker R, Rettinger G, Keck T. 2008. Nasal conditioning after endonasal surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol*, 22 (1):89-94.
- Kern RC. 2000. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*, 110 (7):1071-1077.
- Klimek L, Moll B, Amedee RG, Mann WJ. 1997. Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol*, 11 (4):251-255.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34 (4):222-226.
- Konstantinidis I, Witt M, Kaidoglou K, Constantinidis J, Gudziol V. 2010. Olfactory mucosa in nasal polyposis: Implications for FESS outcome. *Rhinology*, 48 (1):47-53.
- Koritnik B, Azam S, Andrew CM, Leigh PN, Williams SC. 2009. Imaging the brain during sniffing: a pilot fMRI study. *Pulm Pharmacol Ther*, 22 (2):97-101.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, 110 (3 Pt 1):417-421.
- Littmann A, Guehring J, Buechel C, Stiehl HS. 2006. Acquisition-related morphological variability in structural MRI. *Acad Radiol*, 13 (9):1055-1061.
- Litvack JR, Mace J, Smith TL. 2009. Does olfactory function improve after endoscopic sinus surgery? *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 140 (3):312-319.
- Lombion-Pouthier S, Vandel P, Nezelof S, Haffen E, Millot JL. 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *J Affect Disord*, 90 (2-3):187-191.
- Lundstrom JN, Boesveldt S, Albrecht J. 2011. Central Processing of the Chemical Senses: an Overview. *ACS Chem Neurosci*, 2 (1):5-16.
- Mann WJ, Gosepath J. 2005. [Chronic rhinosinusitis. What is new from the last 25 years?]. *HNO*, 53 Suppl 1:S10-15.
- Maruniak J. 2003. Plasticity within the olfactory pathways: influences of trauma, deprivation, stem cells, and other factors. In: Doty R, Hrsg. *Handbook of olfaction and gustation* 2nd ed. New York: Marcel Dekker INC., 615-627.
- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. 2005. Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1 (2):105-113.
- Min YG, Yun YS, Song BH, Cho YS, Lee KS. 1995. Recovery of nasal physiology after functional endoscopic sinus surgery: olfaction and mucociliary transport. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 57 (5):264-268.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. 2005. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16 (5):475-478.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*.
- Neuland C, Bitter T, Marschner H, Gudziol H, Guntinas-Lichius O. 2011. Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *The Laryngoscope*, 121 (4):867-872.
- Nibu K. 2002. Introduction to olfactory neuroepithelium. *Microsc Res Tech*, 58 (3):133-134.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1):97-113.
- Olsson P, Stjarne P. 2010. Endoscopic Sinus Surgery improves olfaction in nasal polyposis, a multi-center study. *Rhinology*, 48 (2):150-155.
- Pade J, Hummel T. 2008. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope*, 118 (7):1260-1264.

- Pan WJ, Wu G, Li CX, Lin F, Sun J, Lei H. 2007. Progressive atrophy in the optic pathway and visual cortex of early blind Chinese adults: A voxel-based morphometry magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 37 (1):212-220.
- Pardini M, Huey ED, Cavanagh AL, Grafman J. 2009. Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*, 66 (1):92-96.
- Pelosi P. 2001. The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *Cell Mol Life Sci*, 58 (4):503-509.
- Pieperhoff P, Mohlberg H, Amunts K. 2007. Grundlagen der Morphometrie und Integration anatomischer und funktioneller Bilddaten. 79-89.
- Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet JP, Kareken DA. 2007. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Hum Brain Mapp*, 28 (5):363-372.
- Price JL. 2004. Olfaction. In: Paxinos G, Mai JK, Hrsg. *The human nervous system*. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 1197-1211.
- Rawson NE, Yee KK. 2006. Transduction and coding. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:23-43.
- Ridgway GR, Henley SM, Rohrer JD, Scahill RI, Warren JD, Fox NC. 2008. Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage*, 40 (4):1429-1435.
- Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*, 55 (1):11-29.
- Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE. 2003. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci*, 18 (3):695-703.
- Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2008. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol*, 22 (6):598-601.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 116 (3):436-439.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26 (3):735-745.
- Schriever VA, Gupta N, Pade J, Szewczynska M, Hummel T. 2013. Olfactory function following nasal surgery: a 1-year follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270 (1):107-111.
- Senjem ML, Gunter JL, Shiung MM, Petersen RC, Jack CR, Jr. 2005. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *Neuroimage*, 26 (2):600-608.
- Small DM, Prescott J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res*, 166 (3-4):345-357.
- Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. 2005. Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron*, 47 (4):593-605.
- Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JD. 2000. Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *J Neurophysiol*, 83 (1):537-551.
- Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli SM, Bonfils P. 2011. Olfactory system and emotion: Common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*.
- Tittgemeyer M, von Cramon DY. 2004. MRT-basierte Morphometrie. *Der Nervenarzt*, 75 (12):1172-1178.
- Tschopp KP, Thomaser EG. 2008. Outcome of functional endonasal sinus surgery with and without CT-navigation. *Rhinology*, 46 (2):116-120.
- van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Jan Verkes R, Oude Voshaar R, Fernandez G, Buitelaar J, Tendolkar I. 2009. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol Psychiatry*, 65 (9):812-818.

- Wang J, You H, Liu JF, Ni DF, Zhang ZX, Guan J. 2011. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32 (4):677-681.
- Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, Zimmerman EK, Grunfeld R, Sun X, Meadowcroft MD, Connor JR, Price JL, Smith MB, Yang QX. 2010. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1357:184-194.
- Whitman MC, Greer CA. 2009. Adult neurogenesis and the olfactory system. *Prog Neurobiol*, 89 (2):162-175.
- Wilson DA, Best AR, Sullivan RM. 2004. Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist*, 10 (6):513-524.
- Wolfensberger M, Hummel T. 2002. Anti-inflammatory and surgical therapy of olfactory disorders related to sino-nasal disease. *Chem Senses*, 27 (7):617-622.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360 (6402):339-340.

10 Anhang

10.1 Tabellen

Nr.	Alter	Geschlecht	Datum U1	Rechtshänder	MMST	BDI	Nebendiagnosen	OP-Indikation	Einschluss
001	25	m	12.07.2010	ja				chron. Rhinosinusitis bds., Septumdeviation	0
002	53	m	12.07.2010	ja				Polypsis nasi	0
003	63	w	12.07.2010	ja	29	5	Vaskuläre Encephalopathie	chron. Sinusitis maxillaris, Septumdeviation	0
004	24	m	19.07.2010	ja	29	0		chron. Pansinusitis	1
005	58	m	26.07.2010	ja	27	0		chron. Pansinusitis re, Polypsis nasi li	1
006	29	m	09.08.2010	ja	30	0		chron. -hyperplastische Pansinusitis bds.	1
007	67	m	22.11.2010	ja	26	6		V.a. Rezidiv invertiertes Papillom li	1
008	67	m	06.12.2010	ja	27	5		chron. Pansinusitis bds.	1
009	47	m	13.12.2010	ja	30	6		Sinusitis maxillaris, Polypsis bds.	1
010	27	m	10.01.2011	ja	30	5		Zyste im Sinus maxillaris, Nasenmuschelhyperplasie bds.	1
011	44	m	17.01.2011	ja	29	0		chron. Pansinusitis bds., Nasenmuschelhyperplasie re.	1
012	46	w	24.01.2011	ja	30	11	Depressionen	Re-Rezidiv bei chron. Polypöser Pansinusitis	0
013	60	w	24.01.2011	ja	30	7		chron. -hyperplastische Pansinusitis bds.	1
014	46	m	31.01.2011	ja	29	0		chron. -polypöse Pansinusitis bds. Mit Anosmie	1
015	58	w	07.02.2011	ja	30	1		Polypsis nasi	1
016	35	m	21.02.2011	ja	30	2		chron. Sinusitis maxillaris	1
017	65	m	21.02.2011	ja	30	3		chron. Sinusitis ethmoidalis und sphenoidalis bds.	1
018	49	m	14.03.2011	ja	29	0		chron. -hyperplastische Pansinusitis bds. Mit Polypsis nasi bds.	1
019	53	m	21.03.2011	ja	28	10		chron. Pansinusitis bds.	1
020	50	m	11.04.2011	ja	30	1	Tumor Naseneingang 2005	Polypsis sinuum et nasi bds.	1
021	58	m	18.04.2011	ja	29	1		chronisch hyperplastische Sinusitis	1
022	67	m	18.04.2011	ja	29	2	Unruhezustände	Polypsis nasi re., geringe Pansinusitis	1
023	46	m	02.05.2011	ja	28	7		chron. Polypöse Pansinusitis	1
024	62	m	02.05.2011	ja	28	1		chron. Rhinosinusitis li.	1
025	70	m	09.05.2011	ja	30	11		chron. Polypöse Pansinusitis	0
026	54	w	09.05.2011	ja	28	5		chron. Pansinusitis bds.	1
027	59	m	23.05.2011	ja	29	0		Polyp re. Nasenhaupthöhle	1
028	69	m	23.05.2011	ja	28	2		Polypsis nasi, rez. Sinusitiden	1
029	47	m	30.05.2011	ja	28			chron. Polypöse Pansinusitis	0
030	60	m	30.05.2011	ja	30	13	Depressionen	Chronisch polypöse Pansinusitis bds., sinubronchiales Syndrom	0
031	23	w	25.07.2011	ja	28	2		Pansinusitis	1
032	40	w	22.08.2011	ja	29	1		chron. -hyperplastische Pansinusitis bds.	1
033	61	m	19.09.2011	ja	29	7		chron. Pansinusitis, Polypsis nasii	1
034	51	w	10.10.2011	ja	29	12		Rezidivpolypsis, Z.n. 2x Pansinus-OP	0
035	44	m	24.10.2011	ja	30	6		Chronische Sinusitis, Z.n. Pansinus-OP mit Septumplastik 05	1
036	60	w	21.11.2011	ja	29	3		chron. Polypöse Pansinusitis bds	1
037	44	m	05.12.2011	ja	30	3		chron. Sinusitis frontalis	1
038	32	m	05.12.2011	ja	29	6	fotosensible Epilepsie	chron. Sinusitis max. et ethmoidalis	0
039	64	m	12.12.2011	ja	29	1		chron. Pansinusitis	1
040	51	m	09.01.2012	ja	30	6		chron. Pansinusitis	1

Tab. 10: Einschlusskriterien: Darstellung der untersuchten Probanden mit ihren für den Einschluss benötigten Merkmalen, Alter in Jahren, Geschlecht m = männlich, w = weiblich

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	U1	U2	Zeitraum in Tagen	SDI-Differenz
011	0	44	17.01.2011	02.05.2011	105	-3,00
017	0	65	21.02.2011	23.05.2011	91	1,50
019	0	53	21.03.2011	20.06.2011	91	0,00
022	0	67	18.04.2011	25.07.2011	98	0,25
027	0	59	23.05.2011	15.08.2011	84	0,25
028	0	69	23.05.2011	05.09.2011	105	0,75
033	0	61	19.09.2011	19.12.2011	91	-3,00
036	1	60	21.11.2011	20.02.2012	91	2,25

Tab. 11: Probandendaten Gruppe 1 – Geschlecht 0 = männlich, 1 = weiblich, Alter angegeben in Jahren, U1 = Datum präoperative Untersuchung, U2 = Datum postoperative Untersuchung

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	U1	U2	Zeitraum in Tagen	SDI-Differenz
006	0	29	09.08.2010	08.11.2010	91	8,25
009	0	47	13.12.2010	28.03.2011	105	3,75
013	1	60	24.01.2011	02.05.2011	98	9,75
014	0	46	31.01.2011	09.05.2011	98	25,50
015	1	58	07.02.2011	23.05.2011	105	15,25
016	0	35	21.02.2011	30.05.2011	98	3,25
018	0	49	14.03.2011	20.06.2011	98	16,50
020	0	50	11.04.2011	25.07.2011	105	11,50
021	0	58	18.04.2011	18.07.2011	91	6,75
023	0	46	02.05.2011	15.08.2011	105	23,50
026	1	54	09.05.2011	15.08.2011	98	6,25
032	1	40	22.08.2011	28.11.2011	98	24,00
035	0	44	24.10.2011	30.01.2012	98	3,50
039	0	64	12.12.2011	12.03.2012	91	10,50
040	0	51	09.01.2012	16.04.2012	98,00	3,00

Tab. 12: Probandendaten Gruppe 2 – Geschlecht 0 = männlich, 1 = weiblich, Alter angegeben in Jahren, U1 = Datum präoperative Untersuchung, U2 = Datum postoperative Untersuchung

10.2 Fragebögen

<u>Edinburgh Handedness Inventory</u>		
<u>Name:</u>		<u>Geschlecht:</u>
<u>Geburtsdatum:</u>		
<u>Tätigkeit</u>	<u>Links</u>	<u>Rechts</u>
Schreiben		
Malen		
Werfen		
Schere benutzen		
Zähne putzen		
Messer benutzen		
Löffel benutzen		
Kehren (obere Hand)		
Streichholz anzünden		
Kiste öffnen (Hand am Deckel)		
<u>Punkte:</u>		

Fragebogen 1 - Edinburgh Handedness Inventory

Mini-Mental Status Test (MMST)		
Name _____	Datum _____	Score _____
A. Orientierung Score		
<i>Zeit</i> (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr	①
	2. Jahreszeit	①
	3. Datum	①
	4. Wochentag	①
	5. Monat	①
<i>Ort</i> (z. B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat	①
	7. Bundesland	①
	8. Stadt/Ortschaft	①
	9. Klinik/Praxis/Altersheim	①
	10. Stockwerk	①
	Summe (max. 10): <input type="text"/>	
B. Merkfähigkeit		
<i>Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort)</i>	1. >Auto<	①
<i>Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).</i>	2. >Blume<	①
	3. >Kerze<	①
	Summe (max. 3): <input type="text"/>	
C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit		
Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler gegeben.	1. >93<	①
	2. >86<	①
	3. >79<	①
	4. >72<	①
ODER	5. >65<	①
Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R	1. O	①
	2. I	①
	3. D	①
	4. A	①
	5. R	①
	Summe (max. 5): <input type="text"/>	
D. Erinnerungsfähigkeit		
<i>Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.</i>	1. >Auto<	①
	2. >Blume<	①
	3. >Kerze<	①
	Summe (max. 3): <input type="text"/>	
E. Sprache		
<i>Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.</i>	1. Armbanduhr	①
	2. Bleistift	①
<i>Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen</i>	3. "Sie leiht ihm kein Geld mehr"	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten folgendes Kommando befolgen.</i>	4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand“	①
	5. „Falten Sie es in der Mitte“	①
	6. „Legen Sie es auf den Boden“	①
<i>Der Untersucher bittet den Patienten,</i>	7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen	①
<i>Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,</i>	8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite).	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).</i>	9. Nachzeichnen (Rückseite)	①
	Summe (max. 9): <input type="text"/>	
Gesamtsumme bitte oben eintragen		

BDI

Beck Depressions Inventar

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich mein Leben überblicke, sehe ich bloss eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge *nicht* mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

☐ Ja ☐ Nein

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

SUMME: _____

10.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Recknagel, Paul

Geburtsdatum: 01.04.1989

Geburtsort: Schmalkalden

Schulausbildung

- 1995 – 1999 Grundschule Steinbach-Hallenberg
- 1999 – 2007 Philipp-Melanchton-Gymnasium Schmalkalden
 - 9. und 10. Schuljahr: naturwissenschaftlicher Zweig
 - 2007 Abitur: Leistungskurse: Mathematik, Biologie
 - 2007 Teilnahme am Wettbewerb „Jugend forscht“ auf Landesebene im Rahmen der Seminarfacharbeit mit einer Arbeit zum Thema „Auswirkungen von Schlafentzug auf das Fahrverhalten im Auto“

Studium

- ab 2007 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 - Sommer 2009: 1. Staatsexamen
 - Oktober 2013: 2. Staatsexamen

Arbeitsstätten

- 04/2014 – 11/2014 Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Jena

Jena, den 12.12.2014

Recknagel, Paul

10.4 Danksagung

Ich möchte allen, die mich in der Phase der vorbereitenden Untersuchungen sowie bei der Erstellung meiner Dissertation auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben, hiermit meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius danke ich dafür, an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena promovieren zu dürfen.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Thomas Bitter für die Begleitung meiner Arbeit bei Themenwahl, Durchführung, Auswertung und im Schreibprozess mit zuverlässiger Hilfe, Unterstützung und konstruktiver Kritik.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Hartmut Peter Burmeister für seine Hilfe bei der Gewinnung der MRT-Datensätze und die zahlreichen Ermunterungen bei der Arbeit.

Mein Dank gilt dem gesamten Team der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena, welches mir die Probanden für die Zeit der Untersuchungen vom Klinikalltag frestellte. Im Besonderen ist Frau Barbara Rößler zu nennen, die mir die Durchführung der Riechtests erklärte und antrainierte.

Ein weiterer Dank geht an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die Hilfe bei den MRT-Messungen, im Besonderen an Frau Ines Krumbein für die flexible Terminvergabe.

Ich danke allen Patienten, die an meiner Studie teilnahmen und so meine Promotion erst ermöglichten.

Ein großer Dank geht an meine Familie für die Ermöglichung des Studiums und der Promotion, sowie die Unterstützung und den Rückhalt in dieser Zeit. Dies gilt im Weiteren auch für meine engsten Freunde und Kommilitonen.

Ich bedanke mich bei meiner Freundin Madlen Kaufmann für die zahlreichen Ermutigungen und die liebevolle Unterstützung zu jeder Zeit.

10.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Priv.-Doz. Dr. med. habil. Thomas Bitter und Priv.-Doz. Dr. med. habil. Hartmut Peter Burmeister,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 12.12.2014

Recknagel, Paul